



Universidad
Católica
de Valencia
San Vicente Mártir

FACULTAD DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD
M^a EUGENIA CAMPO VARGAS

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE VALENCIA
“San Vicente Mártir”

**ESTUDIO DEL IMPACTO SANITARIO DE LA COVID-19
EN UNA POBLACIÓN USUARIA DE RESIDENCIAS DE LA
COMUNIDAD VALENCIANA**

**TRABAJO FIN DE GRADO PARA OPTAR AL TÍTULO DE
“GRADO EN MEDICINA”**

**Presentado por:
Dña. MARÍA EUGENIA CAMPO VARGAS**

**Tutor:
Dr. JOSÉ BELDA RAMÍREZ**

Valencia, a 12 de Junio de 2021



AGRADECIMIENTOS

Al Dr. José Belda Ramírez, por su dedicación, sus valiosas recomendaciones y orientaciones en todo momento durante estos meses de trabajo.

A todo el personal docente de la Facultad de Medicina de la Universidad Católica de Valencia, que me ha enseñado sus conocimientos y valores tanto a nivel médico como humano durante estos años.

A mis padres, por ser mi ejemplo y ayuda constante, por haberme inculcado el valor del esfuerzo y por transmitirme su amor por la medicina.

Finalmente, a Diego por su apoyo y motivación incondicional.



ÍNDICE

i. ABREVIATURAS.....	6
ii. ÍNDICE DE TABLAS.....	7
iii. ÍNDICE DE FIGURAS.....	8
iv. RESUMEN.....	9
v. ABSTRACT.....	10
vi. INTRODUCCIÓN.....	11
vi.i. ENFERMEDAD POR CORONAVIRUS (COVID-19).....	11
v.i.i. <i>EPIDEMIOLOGÍA</i>	
v.i.ii. <i>DESARROLLO DE LA ENFERMEDAD</i>	
vi.ii. IMPACTO SANITARIO.....	22
vi.ii.i. <i>EXPANSIÓN MUNDIAL</i>	
vi.ii.ii. <i>DISTRIBUCIÓN EN ESPAÑA</i>	
vi.ii.iii. <i>AFECCIÓN EN LAS RESIDENCIAS DE MAYORES</i>	
vi.iii. RELACIÓN ENTRE LA VITAMINA D Y LA INFECCIÓN VIRAL.....	31
vi.iii.i. <i>IMPORTANCIA DE LA VITAMINA D EN EL MANTENIMIENTO DE LA SALUD</i>	
vi.iii.ii. <i>FISIOLOGÍA Y ACCIONES BIOLÓGICAS</i>	
vi.iii.iii. <i>CONSECUENCIAS DEL DÉFICIT DE VITAMINA D</i>	
vi.iii.iv. <i>LA HIPOVITAMINOSIS D COMO PROBLEMA MUNDIAL</i>	
vi.iii.v. <i>POSIBLE INFLUENCIA DEL NIVEL DE VITAMINA D EN LA INFECCIÓN POR EL VIRUS SARS-CoV-2</i>	
vii. HIPÓTESIS.....	41
viii. OBJETIVOS.....	42
ix. MATERIAL Y MÉTODOS.....	43
ix.i. SELECCIÓN DE LOS PACIENTES	
ix.ii. MÉTODOS DE RECOGIDA DE DATOS	
ix.iii. MÉTODOS ESTADÍSTICOS	
x. RESULTADOS.....	48
x.i. NÚMERO DE INFECTADOS	
x.ii. GRAVEDAD DE LA INFECCIÓN	



x.iii. RELACIÓN DEL NIVEL DE LA VITAMINA D CON LOS INGRESOS Y LA GRAVEDAD DE LOS PACIENTES INFECTADOS	
xi. DISCUSIÓN.....	59
xi.i. PACIENTES AFECTADOS POR LA INFECCIÓN VIRAL	
xi.ii. NECESIDAD DE HOSPITALIZACIÓN	
xi.iii. FALLECIMIENTOS	
xi.iv. RELACIÓN DE LA VITAMINA D EN LA PRESENTACIÓN Y EVOLUCIÓN DE LA ENFERMEDAD	
xi.v. CONSIDERACIONES FINALES	
xii. CONCLUSIONES.....	68
xiii. BIBLIOGRAFÍA.....	69
xiv. ANEXOS.....	83
xiv.i. ANEXO I DICTAMEN DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN	



ABREVIATURAS

- 1.- CCAA: COMUNIDADES AUTÓNOMAS
- 2.- COVID-19: CORONAVIRUS DISEASE 2019
- 3.- CV: COMUNIDAD VALENCIANA
- 4.- HAV: GRUPO SELECCIONADO DE PACIENTES CORRESPONDIENTES AL
DEPARTAMENTO DE SALUD ARNAU DE VILANOVA-LIRIA
- 5.- RENAVE: RED NACIONAL DE VIGILANCIA EPIDEMIOLÓGICA
- 6.- SARS-CoV-2: SEVERE ACUTE RESPIRATORY SYNDROME
CORONAVIRUS 2
- 7.- UCI: UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS



ÍNDICE DE TABLAS

TABLA 1.- CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y RADIOLÓGICAS DE LOS CASOS DE COVID-19 HOSPITALIZADOS DE SERIES DE CASOS (Pág. 16)

TABLA 2.- CLASIFICACIÓN DE SÍNTOMAS PERSISTENTES POR APARATOS Y SISTEMAS (Pág. 19)

TABLA 3.- CASOS DE COVID-19 POR NIVEL DE GRAVEDAD NOTIFICADOS A LA RENAVE (Pág. 26)

TABLA 4.- SITUACIÓN DE LA INCIDENCIA DE COVID-19 EN RESIDENCIAS POR CCAA (Pág. 30)

TABLA 5.- PRINCIPALES ACCIONES BIOLÓGICAS DE LA VITAMINA D (Pág. 32)

TABLA 6.- SITUACIÓN DE LA INCIDENCIA DE COVID-19 EN CENTROS RESIDENCIALES POR CCAA (Pág. 46)

TABLA 7.- CASOS Y PERSONAS FALLECIDAS POR COVID-19 POR GRUPOS DE EDAD Y SEXO (Pág. 46)

TABLA 8.- CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN SELECCIONADA (Pág. 48)

TABLAS DE CONTINGENCIA

TABLA 9.- INFECTADOS (HAV) – RESTO DE RESIDENTES DE LA CV (Pág. 49)

TABLA 10.- INFECTADOS (HAV) – MAYORES DE 70 AÑOS DE LA COMUNIDAD VALENCIANA (Pág. 50)

TABLA 11.- INFECTADOS (HAV) – INFECTADOS RESTO DE RESIDENTES ESPAÑOLES (Pág. 51)

TABLA 12.- PACIENTES INGRESADOS (HAV) – RESULTADO DE LA PRUEBA PCR (Pág. 51)

TABLA 13.- NÚMERO DE FALLECIDOS HAV – RESULTADO DE LA PRUEBA PCR (Pág. 52)

TABLA 14.- FALLECIDOS HAV (PCR+) – FALLECIDOS RESTO DE LAS PERSONAS >70 AÑOS (PCR+) DE LA CV (Pág. 53)

TABLA 15.- FALLECIDOS HAV (PCR+) – FALLECIDOS RESTO DE LOS RESIDENTES ESPAÑOLES (PCR+) (Pág. 53)



ÍNDICE DE FIGURAS

FIGURA 1.- CASOS CONFIRMADOS DE CORONAVIRUS EN EL MUNDO A FECHA DE 2 DE ABRIL DE 2021 DISTRIBUIDOS POR PAÍSES (Pág. 23)

FIGURA 2.- PERSONAS FALLECIDAS A CAUSA DEL CORONAVIRUS EN EL MUNDO A FECHA DE 2 DE ABRIL DE 2021, DISTRIBUIDAS POR PAÍSES (Pág. 23)

FIGURA 3.- DISTRIBUCIÓN DEL NÚMERO DE CASOS POR COVID-19 POR GRUPOS DE EDAD Y SITUACIÓN CLÍNICA, NOTIFICADOS A LA RENAVE (Pág. 27)

FIGURA 4.- PRINCIPALES CAUSAS DE DEFICIENCIA DE VITAMINA D Y CONSECUENCIAS PATOLÓGICAS (Pág. 35)

FIGURA 5.- POBLACIÓN DE LA COMUNIDAD VALENCIANA POR GRUPO DE EDAD (ENERO DE 2020) (Pág. 47)

FIGURA 6.- INFECTADOS HAV – RESIDENCIAS DE LA COMUNIDAD VALENCIANA (Pág. 49)

FIGURA 7.- INFECTADOS HAV – MAYORES DE 70 AÑOS DE LA COMUNIDAD VALENCIANA (Pág. 50)

FIGURA 8.- INGRESADOS (HAV – INFECTADOS) – (HAV – NO INFECTADOS) (Pág. 52)

FIGURA 9.- DÍAS DE INGRESO HOSPITALARIO (PACIENTES HAV) – NIVEL DE VITAMINA D (Pág. 54)

FIGURA 10.- DÍAS DE INGRESO HOSPITALARIO (INFECTADOS HAV) – NIVEL DE VITAMINA D (Pág. 55)

FIGURA 11.- VALORES MEDIOS DE VITAMINA D DE PACIENTES HAV SEGÚN PRUEBA DE PCR (Pág. 56)

FIGURA 12.- VALORES MEDIOS DE VITAMINA D DE PACIENTES HAV SEGÚN INGRESO HOSPITALARIO (Pág. 57)

FIGURA 13.- VALORES MEDIOS DE VITAMINA D DE PACIENTES HAV SEGÚN FALLECIMIENTO (Pág. 58)



RESUMEN

Desde que se diagnosticaron los primeros casos de COVID-19, esta infección se ha ido propagando por todos los países, constituyendo una pandemia. En nuestro país, uno de los grupos más dañado ha sido el de las personas mayores, principalmente el de los usuarios de residencias. Diferentes trabajos han señalado el posible papel beneficioso que parece tener el hecho de presentar un nivel adecuado de vitamina D de cara a evitar la aparición o favorecer un mejor desarrollo de la enfermedad.

Con el presente estudio se pretende conocer algunos aspectos relacionados con esta infección y la posible influencia del nivel de la vitamina D en la presentación y evolución de la misma. Para ello se ha seleccionado un grupo de 625 personas mayores usuarias de residencias pertenecientes al Departamento de Salud Arnau-Liria de la Comunidad Valenciana. De ellos 287 eran varones (45,92%) y 338 mujeres (54,08%). Del total del grupo se estudiaron finalmente 384 participantes que correspondían a los que se realizó una prueba PCR, de los cuales un 28,1% presentó infección por COVID-19. Asimismo el 54,62% de los pacientes infectados precisó ingreso hospitalario mientras que el 41,66% de los no infectados fueron hospitalizados por otros motivos, siendo esta diferencia significativa. En relación a la vitamina D, el valor medio ($\bar{x} \pm SD$) del conjunto de los residentes evaluados ha sido de $20,2 \pm 13,6$ ng/mL. Los pacientes infectados que precisaron ingreso hospitalario por la COVID-19 mostraron un nivel inferior de vitamina D al del resto de los infectados de forma significativa.

Palabras clave: COVID-19, SARS-CoV-2, nivel de vitamina D, residencia, personas mayores, estadística.



ABSTRACT

From the first moment when the first cases of COVID-19 were diagnosed, this infection has been spreaded through all the countries, constituting a pandemic. In Spain, one of the more damaged groups has been the one of old people, mainly the elderly homes. Previous evidence has pointed to the potential beneficial role of presenting an adequate level of vitamin D, that would avoid the contagion or favor a better development of the illness.

With the present study we want to research some aspects related with this infection and the possible influence of vitamin D in the presentation and evolution of it. For this objective, we have selected a group of 625 old individuals, users of the elderly homes managed by the health Department Arnau-Liria of the Comunidad Valenciana. From those, 287 were men (45,92%) and 338 were women (54,08%). Finally, from all the individuals, the 384 that took the PCR test were analyzed. From those, 28,1% presented a COVID-19 infection. Furthermore, 54,62% of the infected patients needed hospitalization while 41,66% of those non-infected were hospitalized for other reasons, being this a significant difference. In relation with vitamin D, the mean value ($\bar{x} \pm SD$) of the analyzed individuals has been $20,2 \pm 13,6$ ng/mL. The infected patients that need hospitalization from COVID-19, showed an inferior level of vitamin D to the rest of the infected in a significant way.

Key words: COVID-19, SARS-CoV-2, vitamin D deficiency, vitamin D sufficiency, nursing home, older adult.



INTRODUCCIÓN

1. ENFERMEDAD POR CORONAVIRUS (COVID-19):

El día 31 de diciembre de 2019, la comisión municipal de Salud y Sanidad de la ciudad de Wuhan perteneciente a la provincia de Hubei en China declaró 27 casos de neumonía de etiología desconocida, siete de los cuales presentaban un estado grave. El lugar de exposición común era el de un mercado mayorista en el que se vendía pescado, marisco y animales vivos. El primer caso se registró el día 8 de diciembre de 2019 y casi un mes después, el 7 de enero de 2020, se identificó el germen causante del brote, siendo un tipo nuevo de coronavirus que fue denominado SARS-CoV-2 (Síndrome Respiratorio Agudo Severo Coronavirus 2 por sus siglas en inglés) (1).

Unos días más tarde, concretamente el 12 de enero de 2020, fue publicada la secuencia genética de este virus por parte de las autoridades chinas. Lo que contribuyó en buena medida a su mejor conocimiento y al estudio para la elaboración de una posible futura vacuna efectiva (2).

1.1. EPIDEMIOLOGÍA

Los coronavirus son virus RNA conocidos hace bastantes años y deben su nombre a la corona con puntas que aparece en su superficie. Estos virus pueden producir cuadros clínicos que van desde el resfriado común de aparición invernal a procesos más graves. Hasta el año 2019 se habían identificado 6 variantes, dos de las cuales ya habían provocado anteriormente episodios de pandemia, concretamente el SARS-CoV-1 entre 2002-2003 y el virus del síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV) en 2012 con una letalidad del 10% y del 34% respectivamente (3, 4).

La enfermedad causada por el virus SARS-CoV-2 se denomina enfermedad por Coronavirus 2019 (Covid-19). Esta infección se extendió rápidamente en pocas semanas por todo el mundo, de tal forma que la OMS la declaró epidemia como urgencia de salud pública de interés internacional el 30 de enero de 2020 y poco tiempo después, el 11 de marzo como pandemia global (5).



Actualmente se piensa que la fuente primaria de infección más probable sería de origen animal, a partir de un virus del murciélago que habría evolucionado hacia el SARS-CoV-2 a través de otros animales hospedadores intermediarios que hubieran podido infectar al hombre por contacto directo o por sus secreciones.

En relación al mecanismo de transmisión humano-humano se considera que la principal vía de contagio es el contacto directo y la transmisión e inhalación de gotas y aerosoles respiratorios emitidos por un enfermo hasta las vías respiratorias superiores e inferiores de una persona susceptible (6). Asimismo se cree que la posibilidad de transmisión de la infección a través de superficies contaminadas o fómites sería posible, pero en condiciones habituales con los métodos de limpieza y desinfección recomendados, dicha posibilidad sería muy poco frecuente (7). En cuanto a la transmisión vertical, hay que señalar que es posible tras el nacimiento por el contacto del recién nacido con las secreciones respiratorias de la madre (8).

El periodo de incubación es de unos 5 días y la transmisión de la infección suele comenzar 1-2 días antes del inicio de los síntomas hasta una semana después si hay síntomas leves (9). En relación a la duración de la enfermedad hay que señalar que suele ser de unas 2 semanas si la afectación ha sido leve y de 3-6 semanas si ha sido grave o crítica.

También está demostrada la formación de anticuerpos neutralizantes tras pasar la infección, siendo los más efectivos los que se dirigen a la zona de las proteínas que está en la región de la unión del virus a las células humanas, si bien es cierto que actualmente se desconoce la duración de esta inmunidad (10).

Asimismo la infección por este virus produce una respuesta celular de CD4+ y CD8+ potente lo que contribuye a aumentar la confianza en el efecto protector de las vacunas. La aparición de células CD4+ se ha observado también en el caso de pacientes que no han sido infectados por el virus SARS-CoV-2 pero sí han podido estar infectados por otros tipos de coronavirus endémicos. Este hecho podría explicar la clínica menos llamativa o incluso la falta de síntomas en pacientes que sufren esta infección (11).



La mejor intervención epidemiológica para combatir la epidemia de infección por este virus es controlar las fuentes de infección. Para ello hay que realizar una serie de medidas como son el diagnóstico temprano, informes, aislamiento y tratamientos de apoyo, así como la publicación continuada sobre la información epidémica y mantenimiento de órdenes adecuadas a cada situación por parte de las autoridades sanitarias. Para ello se debe realizar una búsqueda intensificada para localizar los casos, aislarlos, rastrear los contactos y detener la transmisión.

En relación a las pruebas diagnósticas para detectar la infección, destacan la prueba RT-PCR, los test de detección de anticuerpos (IgG e IgM) y anticuerpos totales y finalmente los tests de detección de antígenos en exudado nasofaríngeo u otras muestras respiratorias de vías altas o bajas.

La prueba de RT-PCR (Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction) detecta si existe ARN del virus SARS-CoV-2, siendo en este caso positiva. Se trata de una prueba muy sensible y específica por lo que actualmente es la prueba más utilizada. Se realiza con una muestra a partir del exudado naso u orofaríngeo en pacientes ambulatorios o mediante lavado broncoalveolar, esputo y/o aspirado endotraqueal en pacientes con enfermedad respiratoria grave (12). Si la prueba es negativa pero se sospecha claramente que pueda ser un falso negativo, hay que repetir el test pasadas más de 24 horas del anterior.

En cuanto a las pruebas realizadas en exudado naso u orofaríngeo u otras muestras respiratorias que miden los antígenos del virus, tienen la ventaja de que se obtiene su resultado en pocos minutos pero no son tan fiables como el test de RT-PCR. Por ello si el resultado es negativo y se piensa con bastante certeza que puede tratarse de un paciente infectado, habrá que realizar una prueba RT-PCR para mayor seguridad.

Los anticuerpos frente al virus comienzan a generarse a partir del 6º día de inicio de los síntomas, por lo que las pruebas que los detectan son útiles para comprobar la respuesta inmune de los pacientes y la actividad de la infección, pero no para determinar la existencia de la enfermedad de forma temprana.



Conforme pasa el tiempo la detección de anticuerpos va siendo cada vez más difícil ya que estas inmunoglobulinas van disminuyendo e incluso llegan a ser indetectables, principalmente en personas que han pasado la enfermedad de forma más leve, sin embargo, se piensa que esta falta de detección de anticuerpos, como ocurre en otros procesos, no conllevaría la ausencia protectora en el paciente frente a otras infecciones por este virus en el futuro.

1.2. DESARROLLO DE LA ENFERMEDAD

1.2.1.- FISIOPATOLOGÍA

Cuando el virus SARS-CoV-2 penetra en el organismo, se ha demostrado que existen interacciones destacadas, al menos en tres niveles: sistema renina-angiotensina-aldosterona, sistema inmunitario y sistema microvascular y de la coagulación.

En el primer caso se ha observado que este virus penetra en la célula utilizando a la enzima convertidora de la angiotensina II (ACE-2, siglas en inglés) que se encuentra principalmente en el riñón, los pulmones y el corazón. Esta enzima transforma la angiotensina I en angiotensina 1-9 y a la angiotensina II en angiotensina 1-7. Estos productos finales tienen efectos vasodilatadores, antifibrosis, antiinflamatorios y favorecen la natriuresis lo que redunda todo ello en una disminución de la tensión arterial y una protección frente a la arteriosclerosis y otros procesos vasculares y pulmonares.

Sin embargo, el virus al bloquear el receptor de la ACE-2, provoca que la enzima convertidora de la angiotensina I en angiotensina II (ACE) pueda desarrollar su efecto en mayor grado, por lo que los niveles elevados de angiotensina II inducirán un efecto vasoconstrictor, proinflamatorio y de retención de sodio que provocará un aumento de la tensión arterial. El nivel de la angiotensina II se ha correlacionado con la carga viral y el daño pulmonar (13).

En relación al sistema inmunitario, se ha comprobado que el virus SARS-CoV-2 puede generar en determinados pacientes un daño tisular que activaría a los macrófagos y los granulocitos que liberarían de forma excesiva citoquinas pro-inflamatorias. Esta alteración se denomina síndrome de liberación de citoquinas (CRS) que se asociaría al



cuadro de insuficiencia respiratoria aguda o síndrome de distrés respiratorio del adulto (SDRA) que se ha informado como la principal causa de mortalidad por COVID-19 (14).

A nivel del sistema microvascular y de la coagulación, la elevación de las citoquinas produce daño en la microcirculación y activación de la coagulación con inhibición de la fibrinólisis. Se ha comprobado que los niveles de antitrombina están disminuidos mientras que los de dímero-D y fibrinógeno están aumentados.

Finalmente sobreviene un cuadro de coagulación intravascular diseminada (CID) que provoca un fallo multiorgánico (15).

Las plaquetas también se alteran por vía indirecta debido a la invasión de las células madre hematopoyéticas de la médula ósea o por vía directa por la activación del complemento. A su vez, la inflamación pulmonar y la hipoxia cuando hay neumonía, provoca la agregación plaquetaria y trombosis. Todos estos mecanismos son los que desencadenan el estado de hipercoagulabilidad que presentan estos pacientes (16, 17).

1.2.2.- SINTOMATOLOGÍA

Existen numerosos casos de pacientes infectados que son asintomáticos aunque no es fácil saber realmente cuál es la proporción en relación al total de enfermos. Mientras que en un estudio realizado en Japón se describió durante un brote infeccioso, un 18% de pacientes asintomáticos siendo más frecuentes entre los niños (18), en otra investigación realizada en España se calculó que un 33% de los casos eran asintomáticos (19).

Los síntomas más frecuentes de la enfermedad son la fiebre, tos seca, astenia, expectoración, disnea, dolor de garganta, cefalea, mialgia o artralgia, escalofríos y síntomas digestivos como náuseas o vómitos y diarrea. No obstante son numerosos los signos y síntomas que se asocian con esta enfermedad.

A nivel radiológico se detectan infiltrados pulmonares con unas características determinadas.



Las principales características clínicas y radiológicas según un estudio realizado en China y dos en nuestro país se exponen en la tabla 1 (20, 21, 22).

Tabla 1. Características clínicas y radiológicas de los casos de COVID-19 hospitalizados de series de casos.

	Guan (n=1.099) %	Casas (n=6.422) %	Berenguer (n=4.035) %
	China	España	España
CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS			
Fiebre al ingreso	43,1	86,2	40,9
Tos	67,8	76,5	71,8
Astenia	38,1	47,5	64
Anorexia	ND	22,4	
Mialgias	14,9	-	24,9
Disnea	18,7	57,6	49,1
Expectoración	33,7	-	24,1
Dolor de garganta	13,9	-	30,8
Diarrea	3,8	22,5	12
Náuseas/vómito	5,0	-	12,4
Mareo	ND	-	
Cefalea	13,6	-	11,4
Escalofríos	11,5	-	
Hipotensión			18,8
Taquipnea marcada			10,9
Anosmia		6,3	1,8
Hallazgos radiológicos			
Infiltrados alveolares unilateral	ND	23,1	22,28
Infiltrados alveolares bilaterales	51,8	63,5	55,32
Infiltrados intersticiales	14,7	-	-

Fuente: Tabla basada en los estudios de Guan, Casas y Berenguer (20,21,22).

1.2.3.- EVOLUCIÓN

Entre los marcadores de gravedad en relación a la evolución de la enfermedad destaca la carga viral como factor pronóstico de mortalidad, independientemente de otros factores concomitantes (23).

Otro factor que complica la infección con aumento de letalidad es la activación de la coagulación. En este caso la trombina convierte el fibrinógeno en fibrina, que a su vez se degrada a otro compuesto que es el dímero-D. La activación excesiva de la coagulación se asocia a fenómenos trombóticos, daño tisular y peor pronóstico de los pacientes con



sepsis. Por ello tanto el aumento del dímero-D y en menor medida el aumento del tiempo de protrombina y la trombocitopenia, se consideran marcadores pronósticos de gravedad y mortalidad (24).

Entre las complicaciones de la enfermedad más frecuentes destacan el síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) que es una alteración muy grave que cuando aparece, lo hace hacia los 8 días del comienzo de la clínica.

A nivel cardíaco destaca la presencia de arritmias, shock y miocardiopatía. Las complicaciones tromboembólicas más frecuentes son el tromboembolismo pulmonar o accidente cerebrovascular. La respuesta inflamatoria excesiva con liberación de citoquinas produce fiebre persistente, elevación de marcadores inflamatorios como el dímero-D y la ferritina y va asociado a un estado crítico y fallecimiento (25).

Otro aspecto a reseñar es la posibilidad de presentar nuevamente otra infección viral por el mismo germen. A finales de 2020 se habían publicado unos 30 casos bien confirmados de reinfección, en los que el primer episodio fue moderado en la mayoría de los pacientes, en unos pocos enfermos fue más grave y en un caso se produjo el fallecimiento (26). Un estudio publicado recientemente realizado en Dinamarca, mostró que menos del 1% de los pacientes infectados anteriormente volvieron a recaer en una segunda ola, si bien esta protección fue menor en los mayores de 65 años (27).

1.2.4.- COVID PERSISTENTE

Hay que destacar que hay un cierto número de pacientes que continúan presentando una serie de síntomas varias semanas o meses después de la infección con independencia de la gravedad del cuadro inicial. Esta situación se conoce como Covid persistente o “Long Covid” que afecta, según un estudio británico, a 1 de cada 5 enfermos con Covid-19 con una duración mayor de 5 semanas y a 1 de cada 10, por encima de las 12 semanas (28).

No se conoce bien la base fisiopatológica de este síndrome y se piensa que puede ser por la persistencia del virus en el epitelio del intestino delgado que actuaría como reservorio,



por una respuesta excesiva a nivel inmunológico o bien por una reacción autoinmune contra el propio paciente.

Existen numerosos síntomas y signos atribuidos a este cuadro que requieren el seguimiento a nivel sanitario de forma multidisciplinar. Estas alteraciones se manifiestan de forma intermitente con mayor o menor intensidad.

Entre los diferentes estudios efectuados, destaca el realizado con 3.762 participantes de 56 países (29) en el que se reflejaban con detalle más de 200 síntomas diferentes siendo, a los 6 meses del comienzo, los más frecuentes: astenia (78%), enfermedad exacerbada por el esfuerzo físico o mental (72%) y deterioro cognitivo (55%).

También en España la Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia (SEMG) y una asociación de pacientes afectados por COVID-19 persistente formada por 1.834 personas realizaron una encuesta online entre julio y octubre de 2020 sobre los síntomas que persistían más de 12 semanas (30). En este trabajo los síntomas más frecuentes eran cansancio y malestar general en más del 95% de los casos, bajo estado de ánimo y dolores musculares en más del 80% y disnea, dolores articulares en el pecho y en la espalda y falta de concentración en más del 75%.

En la tabla 2 se muestra de forma más detallada una clasificación de síntomas persistentes por aparatos y sistemas elaborada por parte del Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias perteneciente al Ministerio de Sanidad a partir de los datos recogidos en otros estudios (31).



Tabla 2. Clasificación de síntomas persistentes por aparatos y sistemas.

Aparato/Sistema	Síntomas
Sistémicos	Cansancio, fiebre, debilidad, sofocos, sudoración, exacerbación tras el esfuerzo
Neurológicas	Deterioro cognitivo, pérdida de memoria, “niebla mental”, alteraciones del lenguaje, alteraciones de la sensibilidad (parestesias), trastornos del sueño, cefaleas, gusto y olfato, alucinaciones.
Psiquiátricas	Ansiedad, bajo estado de ánimo, depresión.
Cardiovasculares	Ritmo cardíaco, presión arterial, varices, trombos, dolor torácico
Dermatológico	Picores, urticaria, exantemas, cambios en piel y uñas, alopecia
Gastrointestinales	Molestias, reflujo, intestino irritable, anorexia, diarrea
Pulmonar/respiratorio	Disnea, tos seca, estornudos, alteraciones saturación de oxígeno
Otorrinolaringológicos y oftalmológicos	Parálisis facial, ojos secos, visión borrosa, dolor de garganta, disfonía, acúfenos.
Reproductivos, genitourinarios y endocrinos	Alteraciones menstruación, relaciones sexuales, función urinaria, diabetes
Inmunológicos y autoinmunes	Aparición de nuevas respuestas inmunes o aumento de las existentes
Musculoesquelético	Dolores osteomusculares y articulares, presión torácica

Fuente: Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias (31).

1.2.5.- SECUELAS

Una de las secuelas que se han observado de forma clara mediante estudios de imagen y de autopsias ha sido la aparición de fibrosis pulmonar. El daño agudo favorece el depósito de material hialino en las membranas alveolares, posteriormente hay acúmulo de fibrina e infiltración de células inflamatorias y fibroblastos con lo que el tejido pulmonar se transforma en fibrótico (32).

En estos casos la clínica es más grave, hay mayor afectación pulmonar y suele ocurrir en edades más avanzadas. Actualmente se desconoce si estos procesos se resolverán o evolucionarán a fibrosis pulmonar crónica.

La liberación de citoquinas, los fenómenos de hipercoagulabilidad que provocan accidentes cerebrovasculares y el daño por vía directa del virus en los receptores ACE-II



del cerebro y del sistema nervioso periférico provocan también lesiones a nivel neurológico y miopatías (33).

Otras investigaciones han objetivado complicaciones cardiovasculares con aparición de insuficiencia cardiaca, taquicardia en reposo, hipertensión arterial e incluso miocarditis (34, 35).

En relación a las secuelas psiquiátricas y psicológicas observadas, las más frecuentes han sido ansiedad y depresión, pero todavía se desconoce si se deben al proceso inflamatorio, al tratamiento utilizado o al estrés post-traumático (36).

1.2.6.- TRATAMIENTO

En la actualidad las evidencias para el tratamiento de los pacientes que presentan COVID-19 son bastante limitadas. Existen multitud de estudios desarrollados a corto o medio plazo con resultados en ocasiones contradictorios por lo que conviene ser prudentes en el manejo de los diferentes fármacos o productos utilizados.

En el tratamiento sintomático se aconseja el uso del paracetamol para controlar la fiebre, mialgias o dolores de cabeza, dextrometorfano como antitusígeno, medidas de higiene e hidratación.

En el momento actual, en el caso de los pacientes hospitalizados por neumonía moderada-grave u otras complicaciones, hay escasos medicamentos que han demostrado cierta utilidad como son el remdesivir, tocilizumab y dexametasona.

Remdesivir es un antiviral que retrasa la replicación del ARN del SARS-CoV-2 y ha demostrado cierta actividad frente al virus. Parece ser que provoca una mejoría clínica más rápida pero solo en los pacientes que requieren oxígeno suplementario (37). Sin embargo un estudio multicéntrico coordinado por la OMS con participación de 11.330 afectados de 30 países ha mostrado un mínimo o nulo efecto del remdesivir, hidroxicloroquina, lopinavir e interferon en relación a la mortalidad general, el inicio de la ventilación mecánica y la duración de la hospitalización (38).



Tocilizumab es un anticuerpo monoclonal que actúa frente al receptor de la interleucina (IL-6) y por lo tanto actuaría frenando la fase inflamatoria de la infección. No obstante, actualmente no es un medicamento que se recomienda ya que su efecto no está claramente demostrado y presenta reacciones adversas graves. Se puede utilizar con precaución en enfermos por COVID-19 que no están con ventilación mecánica o ECMO (oxigenación por membrana extracorpórea) y cuya infección sigue progresando a pesar del tratamiento con corticoides (39).

En un meta-análisis coordinado por la OMS se ha observado que los corticoides sistémicos pueden ser útiles al reducir la mortalidad de los pacientes graves que precisan oxígeno suplementario, ventilación mecánica o ECMO y lleven más de 7 días de evolución clínica (40). En este caso se recomienda dexametasona 6 mg. una vez al día durante 10 días por vía oral o a través de inyección o infusión.

Otro tratamiento aconsejado es la profilaxis antitrombótica con heparinas de bajo peso molecular, si no hay contraindicación, para evitar las coagulopatías y los fenómenos trombóticos. El uso de antibióticos solo está recomendado si hubiera sobreinfección o coinfección bacteriana.

El plasma de convalecientes que han superado la enfermedad parece tener cierto efecto positivo en pacientes graves, al potenciar la respuesta inmunitaria e intentar mejorar la evolución de la infección, si bien hasta el momento no se han obtenido resultados muy concluyentes (41).

Hay que finalizar señalando que actualmente los diferentes tratamientos farmacológicos frente al virus SARS-CoV-2 son de tipo experimental y se requiere una valoración muy cuidadosa del posible riesgo o beneficio de su administración.

1.2.7.- ELABORACIÓN DE VACUNAS

Actualmente se han ido aprobando por parte de las autoridades sanitarias correspondientes, diferentes vacunas con un alto nivel de eficacia que progresivamente se van administrando por edades y según diferentes grupos de riesgo. Estos preparados



aprobados y otros pendientes de resultados definitivos, están elaborados de diferentes formas ya que unos utilizan una plataforma de adenovirus no replicantes, otros la técnica clásica con virus inactivados, dos más se han desarrollado a partir de ARN-mensajero envuelto en una cobertura lipídica, otros dos se basan en subunidades proteicas y existe también una vacuna basada en el uso de ADN.

A pesar de que últimamente se han ido comunicando diferentes mutaciones del virus SARS-CoV-2, se confía que estas vacunas sean también útiles para proteger a la población frente a éstas u otras formas víricas nuevas que pudieran aparecer (42).

2. IMPACTO SANITARIO

2.1. EXPANSIÓN MUNDIAL

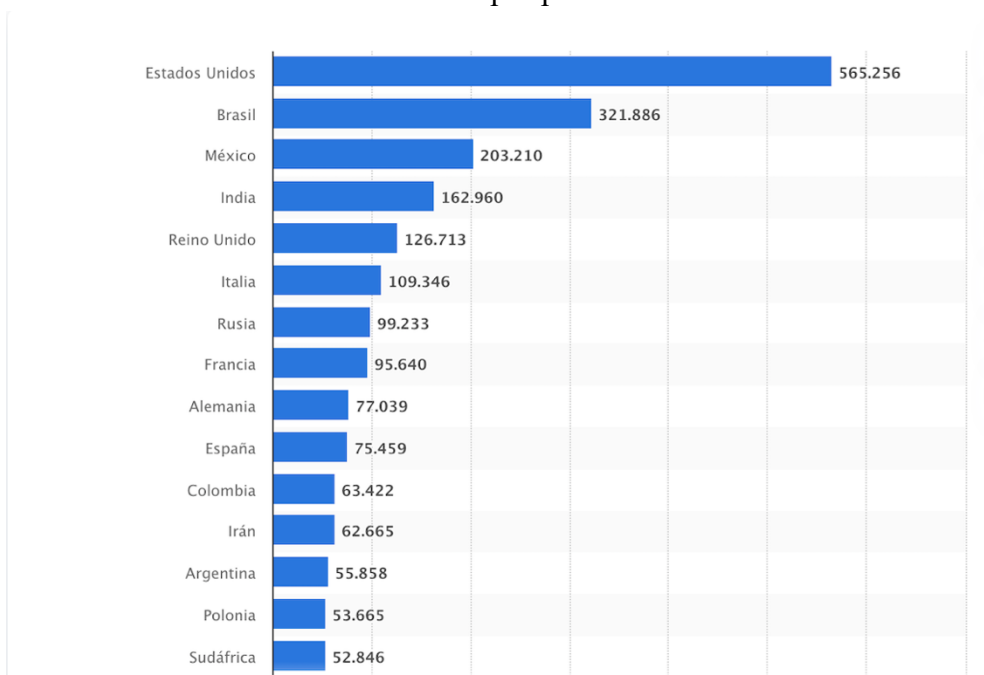
Desde que se describieron a finales del año 2019 los primeros casos de pacientes aquejados de neumonía debido a la infección de Covid-19, hubo un avance imparable de la enfermedad por todo el mundo en pocas semanas, debido principalmente a la contagiosidad del virus, la facilidad en los viajes internacionales y la falta de previsión debido, entre otros motivos, al desconocimiento de este proceso. Todo ello ha constituido una auténtica tragedia sanitaria que ha puesto a prueba, y continúa haciéndolo, a los servicios de salud de los países implicados.

Además del gravísimo problema sanitario por el elevado número de infectados y fallecidos por la enfermedad, se ha producido también un importante perjuicio social y económico que ha afectado a todos los estratos sociales, si bien se ha focalizado en mayor medida en los niveles más modestos y frágiles de la población.

De forma más o menos intensa, según las circunstancias de cada zona, la infección por el virus SARS-CoV-2 se ha extendido a una gran cantidad de países, siendo Estados Unidos, Brasil y la India por este orden, los que ocupan los primeros lugares por número de casos confirmados hasta la fecha del 2 de abril de 2021, como queda reflejado en la figura 1 (43).



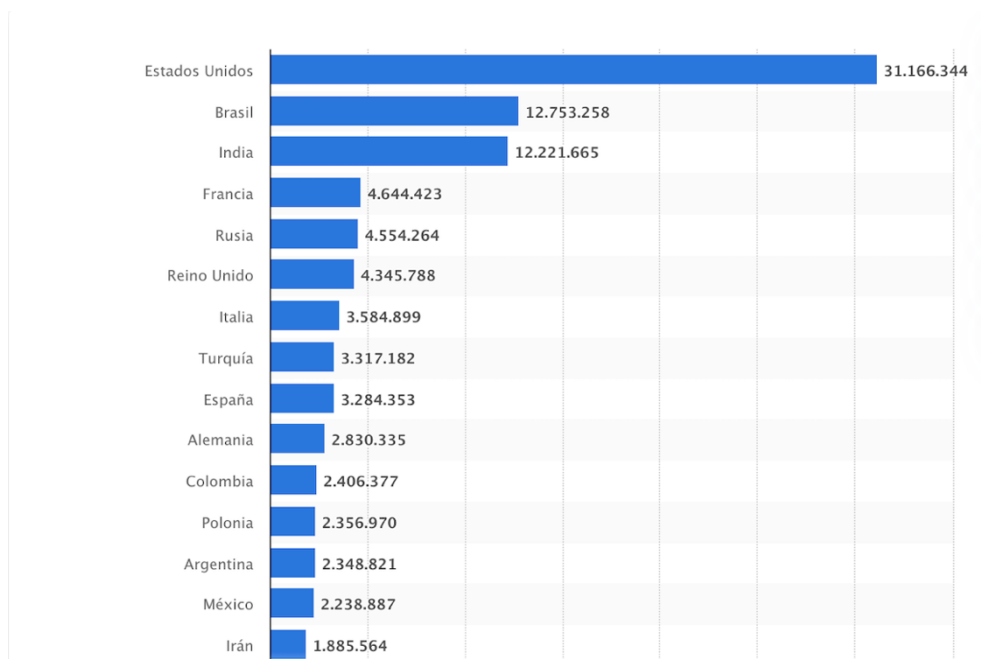
Figura 1. Casos confirmados de coronavirus en el mundo a fecha de 2 de abril de 2021, distribuidos por países.



Fuente: Statista.com (43).

El número de fallecidos por esta enfermedad en relación a sus países de origen queda también descrito en la figura 2 (44).

Figura 2. Personas fallecidas a causa del coronavirus en el mundo a fecha de 2 de abril de 2021, distribuidas por países.



Fuente: Statista.com (44).



No obstante hay que destacar que estas cifras pueden estar influidas por los diferentes sistemas de registro de cada país.

2.2. DISTRIBUCIÓN EN ESPAÑA

Según se observa en las figuras 1 y 2, la pandemia viral ha causado un daño muy importante en nuestro país ya que España ocupa el noveno lugar en el mundo en relación al número de casos confirmados de COVID-19 con 3.284.353 pacientes, de los cuales han fallecido 75.459 enfermos, lo que coloca a nuestro país en el décimo lugar hasta esa fecha.

Todas las Comunidades Autónomas se han visto afectadas en mayor o menor medida por la COVID-19 dependiendo del número de casos registrados según los momentos y circunstancias a lo largo de estos meses, en forma de olas epidémicas.

Concretamente hasta el momento ha habido en líneas generales tres olas epidémicas importantes en nuestro país. La primera ola se inició en el mes de marzo de 2020 debido al gran número de contagiados influido en gran medida por el desconocimiento de la enfermedad, la improvisación y la falta de previsión y de medidas de protección por parte de las autoridades sanitarias. El día 14 de marzo de ese año, el parlamento español declaró el estado de alarma con lo que se instauraron medidas especiales de confinamiento de la población en sus domicilios salvo los trabajadores de servicios esenciales hasta el día 10 de mayo. De esta forma fueron disminuyendo progresivamente los casos en toda España hasta el verano. En esta ola se vieron especialmente afectadas las residencias sociosanitarias y sobre todo las residencias de personas mayores.

El levantamiento progresivo de las restricciones y la relajación de la población en los meses estivales desencadenó la 2ª ola que llegó con cifras máximas de afectados a finales de octubre. Finalmente la 3ª ola se produjo por el aumento de las concentraciones personales en las calles y zonas comerciales así como la falta de cumplimiento, en muchas ocasiones, del límite de personas en las reuniones familiares durante las Navidades que alcanzó su máximo nivel hacia el final de enero de 2021.



Posteriormente la paulatina implantación y comienzo de la vacunación de las personas mayores de las residencias y sus cuidadores así como del personal sanitario y del resto de la población de mayor de edad, ha permitido ir disminuyendo progresivamente el número de pacientes infectados.

No obstante, además de continuar la administración de vacunas a otros colectivos, las autoridades sanitarias han insistido en mantener en todo momento las medidas de protección sin ningún tipo de relajación.

A partir del 11 de mayo de 2020, debido a la entrada en vigor de la nueva estrategia de vigilancia y control en la fase de transición de la pandemia de COVID-19, hubo un cambio en la notificación de las Comunidades Autónomas al Ministerio de Sanidad en el registro de los casos confirmados, simplificando la encuesta para hacerla más ágil y obteniéndose cifras más fiables.

Con referencia a estos datos tras la citada modificación, en la tabla 3 se refleja la distribución de los casos totales de afectados por COVID-19 confirmados, hospitalizados e ingresados en UCI así como los pacientes fallecidos según las diferentes Comunidades Autónomas a fecha de 17/03/2021 (45). Estos datos corresponden a los casos notificados a la RENAVE (Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica).



Tabla 3. Casos de COVID-19 por nivel de gravedad notificados a la RENAVE.

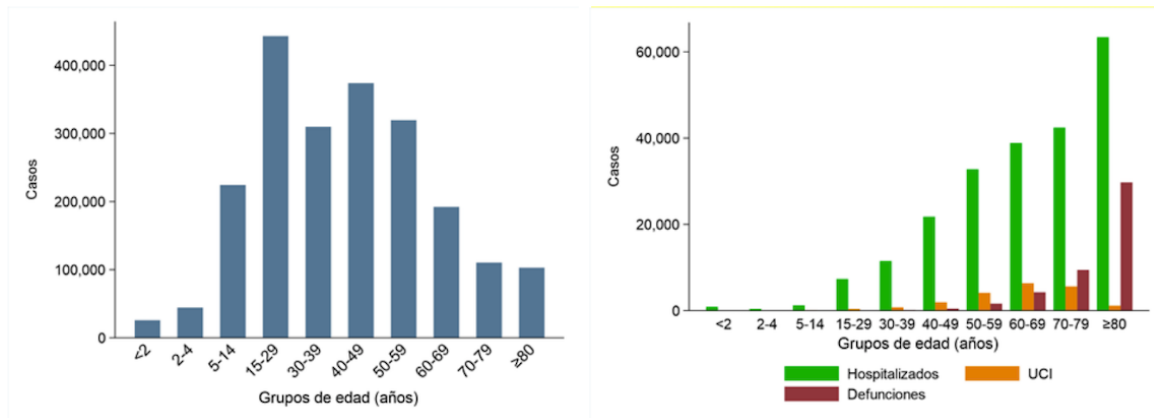
Comunidad Autónoma	Casos totales	Hospitalizados ¹	UCI ¹	Defunciones ¹
Andalucía	491206	34624 (7,0)	3471 (0,7)	7755 (1,6)
Aragón	105099	9024 (8,6)	754 (0,7)	2438 (2,3)
Asturias	44738	6756 (15,1)	461 (1,0)	1556 (3,5)
Baleares	55591	3352 (6,0)	502 (0,9)	547 (1,0)
Canarias	44294	3716 (8,4)	743 (1,7)	505 (1,1)
Cantabria	23768	2429 (10,2)	335 (1,4)	331 (1,4)
Castilla-La Mancha	158113	8185 (5,2)	775 (0,5)	2787 (1,8)
Castilla y León	193141	18008 (9,3)	1499 (0,8)	3830 (2,0)
Cataluña	480735	18340 (3,8)	1464 (0,3)	6625 (1,4)
C. Valenciana	373910	27077 (7,2)	2367 (0,6)	5640 (1,5)
Extremadura	67680	4428 (6,5)	390 (0,6)	1238 (1,8)
Galicia	107217	9767 (9,1)	1370 (1,3)	1705 (1,6)
Madrid	555183	53283 (9,6)	3672 (0,7)	5890 (1,1)
Murcia	106866	8076 (7,6)	1018 (1,0)	1412 (1,3)
Navarra	48938	3076 (6,3)	340 (0,7)	593 (1,2)
País Vasco	149052	7988 (5,4)	788 (0,5)	2398 (1,6)
La Rioja	23895	2173 (9,1)	286 (1,2)	379 (1,6)
Ceuta	4991	297 (6,0)	36 (0,7)	91 (1,8)
Melilla	7710	519 (6,7)	91 (1,2)	77 (1,0)
Total España	3042127	221118 (7,3)	20362 (0,7)	45797 (1,5)

Fuente: CNE. ISCIII. Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (45). Se trata de casos diagnosticados posteriormente al 10 de mayo de 2020, distribuidos por CCAA y total de España, a fecha de 2 de abril de 2021.

Según estos valores, la Comunidad Valenciana ocupa el cuarto lugar en los cuatro apartados salvo en el de los ingresos en la UCI, lo que guarda relación con su población ya que es también la cuarta Comunidad de España en cuanto al número de habitantes.

En relación al número de casos por grupos de edad y su situación clínica, existe una gran diferencia según se aprecia en la figura 3 (45).

Figura 3. Distribución del número de casos de COVID-19 por grupos de edad y situación clínica, notificados a la RENAVE.



Fuente: CNE. ISCIII. Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (45). Corresponde a casos diagnosticados posteriormente al 10 de mayo de 2020, a fecha de 2 de abril de 2021.

Al observar estos datos, se observa que los grupos de edad que más casos han presentado han sido los comprendidos entre 15 y 59 años. Sin embargo de forma progresiva, se refleja que los pacientes conforme presentan una edad superior a este tramo, existe un mayor nivel de gravedad, lo que se acompaña de un mayor número de hospitalizaciones, estancias en la UCI y de fallecimientos.

2.3. AFECCIÓN EN LAS RESIDENCIAS DE MAYORES

España es un país muy envejecido ya que se considera que casi un 19% de la población (cerca de nueve millones de personas) es mayor de 65 años, de los cuales alrededor de un 4% (más de 370.000 individuos) viven en residencias (46).

Hay que señalar que las residencias de ancianos han sido afectadas especialmente por la pandemia de COVID-19 con un alto número de pacientes afectados y fallecidos de ambos sexos. Este hecho se ha debido entre otros motivos a las especiales circunstancias que tiene esta población ya que presenta una edad avanzada, un deficitario sistema inmune y la presencia de comorbilidades. Además se trata de personas frágiles que suelen ser dependientes, con cierto deterioro cognitivo y déficits de comunicación que conviven con



otros residentes y cuidadores en una institución cerrada donde es más fácil la transmisibilidad al tratarse de un virus con alta contagiosidad y virulencia.

Asimismo en las personas mayores suelen ser más frecuentes las formas graves de la enfermedad así como las presentaciones atípicas lo que puede retrasar el diagnóstico.

Por otra parte además del impacto en los ancianos residentes, los trabajadores de estos establecimientos han presentado un alto grado de contagio lo que unido al absentismo laboral y la dificultad de encontrar personal cualificado ha influido en la atención prestada.

A su vez la falta de equipos de protección individual (EPI), la ausencia de pruebas diagnósticas y la falta de preparación y de formación específicas en el comienzo de la pandemia habrían contribuido a una mayor propagación de los contagios, ya que estos trabajadores podrían haber actuado, en muchos casos, como vectores de propagación de los residentes.

En España existen aproximadamente 5.358 centros residenciales para personas mayores con una disponibilidad de alrededor de 372.985 plazas (47).

Dentro de ese impacto sanitario en estos centros, la peor época fue la correspondiente a la primera ola epidémica comprendida entre los primeros días de marzo y el 10 de mayo de 2020. En ese periodo los pacientes más afectados fueron los de mayor edad con un alto número de fallecimientos bien en las propias residencias o en el hospital. En los meses posteriores se fueron desarrollando una serie de medidas preventivas que permitieron ir disminuyendo el impacto infeccioso, como fueron la mejora de las capacidades diagnósticas, el avance en el conocimiento de la clínica de la enfermedad y la mayor capacidad de respuesta.

Durante esa primera ola, el sistema MoMo (Sistema de Monitorización de Mortalidad Diaria) gestionado por el Centro Nacional de Epidemiología, determinó un exceso de fallecimientos en España de 44.593 personas en comparación al número esperado, con un incremento del 66,9%. En este tiempo, en el segmento de edad de 75 años en adelante, la



mortalidad excesiva ascendió a 37.227 fallecimientos, lo que supone un incremento del 77,9%, sensiblemente mayor al incremento global. En cambio en este mismo grupo de edad, en el periodo comprendido entre el 10 de julio y el 29 de octubre que abarcaba gran parte de la segunda ola, hubo un incremento de la mortalidad del 16%, es decir casi cinco veces menor que en la fase inicial de la pandemia.

En la primera ola, al comparar estos datos con otros países, aún siendo complicado por existir diferencias en los sistemas de declaración, España ocuparía un lugar intermedio (48).

Otro informe realizado por el Instituto de Mayores y de Servicios Sociales (IMSERSO) publicado a fecha 21/03/2021, señala de forma más detallada que de 283.023 personas contabilizadas en centros residenciales para mayores en toda España, 88.214 habían presentado infección confirmada por COVID-19 (31,16%) y de ellos 18.985 habían fallecido, lo que suponía el 21,52% del total de afectados (49). Hay que destacar que la mayoría de los fallecimientos se produjeron en el periodo comprendido del 14/03/2020 hasta el 22/06/2020, concretamente 9.369 residentes mientras que 5.993 fallecieron entre el 23/06/2020 y el 03/01/2021, lo que supone el 10,63% y el 6,80% del total de afectados confirmados mediante prueba diagnóstica respectivamente.

En este mismo estudio como queda reflejado en la tabla 4, en relación a la Comunidad Valenciana de un total de 20.317 residentes a fecha del 07/03/2021, 9.947 personas habían sido afectadas por el virus, es decir un 48,95% de estos casos 1.706 pacientes (17,15%) habrían fallecido. Sin embargo, a pesar de todos estos datos no se puede contabilizar la existencia de otros problemas o dificultades en este colectivo de personas mayores como sería el aislamiento que conllevaría la soledad y la falta de comunicación con sus seres queridos.



Tabla 4. Situación de la incidencia de COVID-19 en centros residenciales para personas mayores por Comunidades Autónomas.

Comunidad Autónoma	% centros con al menos un residente positivo en COVID-19 confirmado del 15/03/21 al 21/03/21	Nº total de residentes (actualizado a 21/03/21)	Nº total de residentes confirmados con COVID-19 por PDIA		Nº total de fallecimientos de residentes con COVID-19 compatible del 14-3-2020 al 22-6-2020 (no confirmado)*	Nº total de fallecimientos de residentes con COVID-19 confirmado por PDIA	
			Datos acumulados desde el 14-3-2020 hasta la fecha	Del 15/03/21 al 21/03/21		Datos acumulados desde el 14-3-2020 hasta la fecha	Del 15/03/21 al 21/03/21
Andalucía	1,1%	18.941	9.660	3	0	2.142	12
Aragón	0,3%	14.751	7.105	5	765	826	0
Asturias, Principado de	0,0%	11.068	2.787	0	0	701	0
Baleares, Illes	0,0%	4.089	1.414	0	9	258	0
Canarias	0,0%	6.925	137	0	7	74	0
Cantabria	1,5%	5.542	1.941	0	10	276	0
Castilla y León	0,0%	35.912	16.753	0	1.093	2.911	1
Castilla - La Mancha	0,2%	24.575	7.792	2	1.188	1.625	1
Cataluña	0,3%	44.223	11.119	3	2.095	3.339	3
Comunitat Valenciana	0,0%	20.317	9.996	0	0	1.726	0
Extremadura	0,0%	13.150	4.029	0	300	776	0
Galicia	0,7%	17.890	4.251	14	23	760	0
Madrid, Comunidad de	1,3%	38.015	1.489	18	4.709	1.485	0
Murcia, Región de	0,0%	4.206	1.175	0	0	319	0
Navarra, Comunidad Foral de	0,0%	5.195	1.961	0	164	399	0
País Vasco	0,0%	15.178	6.198	0	98	1.090	0
Rioja, La	0,0%	2.667	378	0	31	273	0
Ceuta	0,0%	165	7	0	0	3	0
Melilla	0,0%	214	22	0	0	2	0
TOTAL	0,4%	283.023	88.214	45	10.492	18.985	17

Fuente: IMSERSO (49).

Seguramente el número real de afectados y fallecidos será superior a estos valores ya que estas cifras se refieren a pacientes confirmados mediante una prueba diagnóstica como se ha señalado. De hecho en los primeros meses de la pandemia, solo se realizaba dicha prueba a los pacientes ingresados por presentar mayor gravedad y sospecha de Covid-19, lo que influyó en que a la gran mayoría de los afectados y fallecidos no se les realizó ningún test diagnóstico, aunque fueron considerados víctimas de la enfermedad, ya que por diferentes circunstancias nunca llegaron a ir al hospital.



3. RELACIÓN ENTRE LA VITAMINA D Y LA INFECCIÓN VIRAL

3.1. IMPORTANCIA DE LA VITAMINA D EN EL MANTENIMIENTO DE LA SALUD

3.1.1.- FISIOLOGÍA Y ACCIONES BIOLÓGICAS

La vitamina D es una vitamina liposoluble pero se considera una prohormona que se produce en las células de la piel gracias a la absorción de los fotones de los rayos ultravioleta de la luz solar. El 7-dehidrocolesterol se transforma en la piel en colecalciferol o vitamina D₃. Posteriormente es metabolizada en el hígado mediante hidroxilación y se convierte en calcidiol o 25-hidroxivitamina D₃. A continuación este compuesto presenta una segunda hidroxilación en el riñón y se obtiene el calcitriol (1,25-dihidroxivitamina D₃). Este compuesto es considerado como una hormona antagonista de la parathormona (PTH) y es el que ejerce sus principales funciones biológicas para lo que debe unirse a receptores específicos VDR (Vitamin D Receptors) que se encuentran repartidos por numerosos tejidos a lo largo del organismo.

Las fuentes de obtención principales de la vitamina D son además de la cutánea, la alimentaria y la farmacológica. En relación a la síntesis dérmica se estima que con una exposición breve al sol de unos 10 minutos al día de brazos y cara equivale a una ingesta de 200 UI de vitamina D (50). Sin embargo, este período de exposición puede ser difícil de valorar ya que depende también del tipo de piel según si es más oscura por empeorar la absorción de la radiación solar, la latitud, la estación del año, la hora del día y el uso de protectores solares. Además del bajo consumo de alimentos ricos en vitamina D, tanto el invierno, la disminución de la capa de ozono, las cremas protectoras y las personas de edad avanzada conllevan un menor efecto de la radiación ultravioleta de la luz del sol y por lo tanto una menor formación de vitamina D.

Sobre las fuentes alimentarias hay que señalar que la vitamina D puede obtenerse a partir de los alimentos de origen animal (colecalciferol) o vegetal (ergocalciferol). Los hábitos actuales de vestimenta, trabajo y sociales también han limitado nuestra exposición al sol reduciéndola, en general, a ciertas épocas del año. Además diversos estudios han indicado que los niveles de vitamina D en la población general son bajos en Europa y en España,



en particular. Este hecho ha provocado que en algunos países como los nórdicos, se haya suplementado la vitamina D en algunos alimentos de uso más habitual como la leche, la mantequilla, la margarina y los cereales para que estén enriquecidos con vitamina D tanto en la forma de ergocalciferol como colecalciferol.

Las acciones biológicas de la vitamina D son múltiples y muy variadas según se observa en la tabla 5 (51).

Tabla 5. Principales acciones biológicas de la vitamina D.

1. Mantenimiento de la homeostasis del calcio y fósforo
 - a. Estimulación de la resorción ósea
 - b. Inducción de la diferenciación de osteoblastos maduros a partir de precursores
 - c. Aumento de la absorción intestinal de calcio y de la síntesis de proteína transportadora de calcio intestinal
 - d. Aumento de la absorción intestinal de fósforo
 - e. Aumento de la reabsorción renal de calcio y fósforo
1. Efecto antitumoral
 - a. Inducción de la diferenciación celular
 - b. Aumento de la apoptosis de células neoplásicas
2. Efecto inmunomodulador
 - a. Inducción de la diferenciación de monocitos a macrófagos
 - b. Aumento de la tasa de fagocitosis
 - c. Aumento de la producción de enzimas lisosomales
 - d. Disminución de la producción de IL-2
 - e. Aumento de la producción de IL-10
3. Efecto protector cardiovascular: reducción de la actividad de renina plasmática y de los valores de angiotensina II

Fuente: Aguilar Diosdado M (51).

Una de las funciones más importantes y conocidas es mantener la calcemia en valores normales. Para ello actúa a tres niveles: mediante la absorción intestinal de calcio y fósforo, aumentando la reabsorción ósea a través de la diferenciación de los osteoblastos



y ayudando a la reabsorción renal de calcio y fósforo. Los valores de la hormona paratiroidea (PTH) que influye también en el metabolismo del calcio y del fósforo están inversamente relacionados con los de la vitamina D.

3.1.2.- CONSECUENCIAS DEL DÉFICIT DE VITAMINA D

En líneas generales se recomienda un nivel idóneo de vitamina D $>20\text{ng/ml}$ para la población general y superior a 30ng/ml para personas mayores de 65 años con el fin de reducir el riesgo de caídas y fracturas (52).

Actualmente se recomienda que la población general necesita recibir un mínimo de 600 UI (15mg) diariamente mientras que en los mayores de 70 años, la ingesta sería al menos de 800 UI (20mg). Los niños menores de un año tanto los alimentados con leche materna como con leche artificial deben recibir 400 UI (10mg) al día (53).

Otros grupos poblacionales que tendrían unas necesidades aumentadas de vitamina D serían los niños y adolescentes, las mujeres gestantes y en periodo de lactancia así como las personas obesas.

Se piensa que la exposición solar no es suficiente para obtener la vitamina D necesaria al influir muchos factores socioculturales como ya se ha mencionado previamente, por lo que se aconseja el consumo de alimentos enriquecidos con este compuesto.

A su vez se considera que un consumo diario máximo tolerable por parte de la mayoría de la población estaría en 4.000 UI (100mg) (54). Si se toman cantidades superiores por ingesta inadecuada de productos enriquecidos o preparados farmacológicos pueden provocar intoxicación aguda por hipercalcemia con aparición de poliuria, polidipsia, anorexia, vómitos y debilidad muscular en población susceptible y, particularmente, en enfermos renales. En cambio la intoxicación crónica puede desarrollar nefrocalcinosis, desmineralización ósea y dolor osteomuscular.



El déficit o resistencia a la acción de la vitamina D y/o de sus metabolitos provocan una disminución en la absorción de calcio y fósforo. Al principio destaca la hipofosfatemia más que la hipocalcemia pero conforme transcurre el tiempo, la hipocalcemia induce un hiperparatiroidismo secundario que provoca una hiperfosfatiuria y agrava la hipofosfatemia. Finalmente de forma progresiva va ocurriendo una desmineralización ósea que si es grave y prolongada acaba en raquitismo u osteomalacia la cual puede contribuir a la aparición de osteoporosis.

Salvo en algunos casos en los que existe insensibilidad o resistencia a la acción de la vitamina D y/o de sus metabolitos, en la inmensa mayoría de las ocasiones la falta de acción de la vitamina D se debe a un nivel disminuido en sangre por una deficiente ingesta, una baja exposición a la luz solar o bien determinadas enfermedades del hígado o del riñón que dificultan la formación de esta sustancia. En otras ocasiones se debe a alteraciones que producen malabsorción de las grasas y el consumo de determinados medicamentos como los antirretrovirales, anticonvulsivantes, glucocorticoides o rifampicina.

Además de las alteraciones a nivel óseo ya conocidas desde hace mucho tiempo, existen numerosos estudios que sugieren la utilidad de esta vitamina a la hora de disminuir la incidencia o mejorar la evolución del asma bronquial (55) o algunos tipos de tumores como el de mama, próstata o colorrectal debido probablemente en este caso, a su efecto inhibidor de la proliferación y de la angiogénesis así como por su inducción a la apoptosis de células tumorales (56).

También el déficit de vitamina D parece asociarse a inflamación, disfunción endotelial y plaquetaria así como afectaría además a la regulación de la síntesis de renina lo que favorecería la aparición de hipertensión arterial, enfermedad coronaria o insuficiencia cardíaca (57).

Asimismo también se ha observado que la hipovitaminosis D influiría en la regulación del metabolismo de la glucosa con aparición de cuadros de diabetes tipo 1 y tipo 2 (58). A nivel inmunitario la disminución de esta vitamina parece favorecer la aparición de



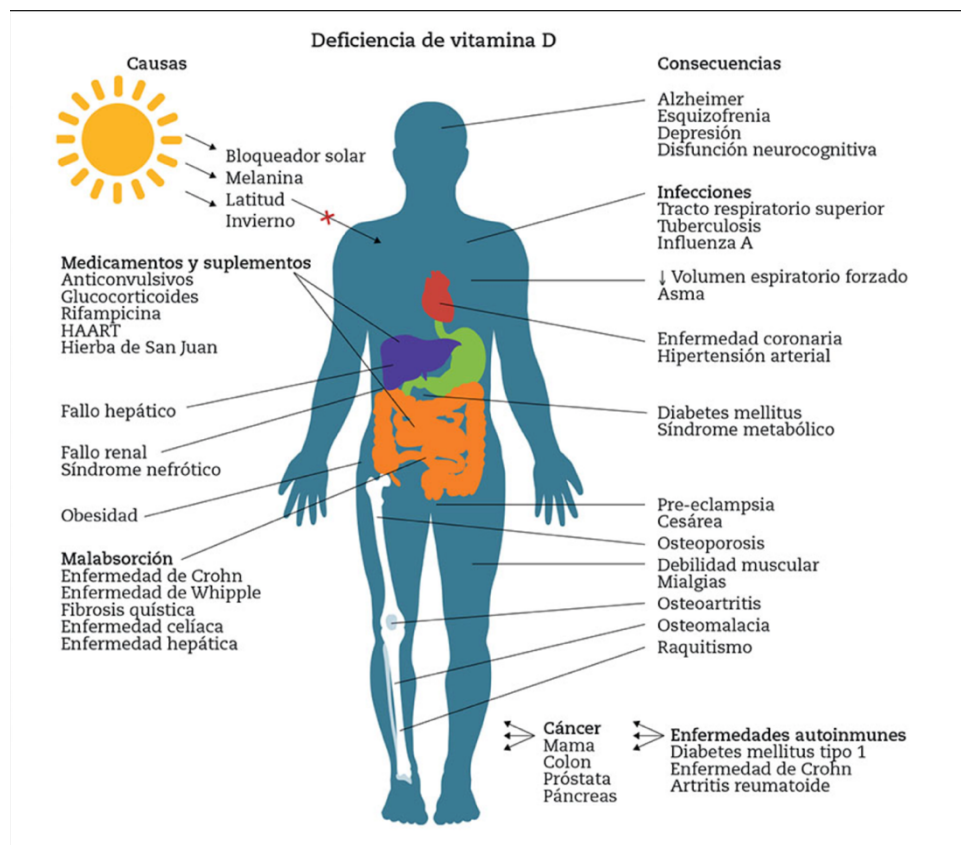
algunas enfermedades autoinmunes como son además de la diabetes tipo 1, la esclerosis múltiple, la enfermedad de Crohn y la artritis reumatoide (59).

Otros efectos atribuidos al déficit de este compuesto es el desarrollo de atrofia de las fibras musculares tipo II lo que favorecería la tendencia a las caídas sobre todo en las personas mayores (60).

En relación a las infecciones, se ha observado que la vitamina D estimula la formación de péptidos antimicrobianos y modula la producción de citoquinas y la cascada inflamatoria cuando ocurre una infección. Su disminución en la sangre facilitaría la aparición de infecciones de tipo viral o bacteriano como en el caso de la tuberculosis (61).

En la figura 4 se detallan las principales causas de déficit de vitamina D en la columna izquierda mientras que en la derecha se exponen las posibles consecuencias patológicas por dicha deficiencia (62).

Figura 4. Principales causas de deficiencia de vitamina D y consecuencias patológicas.



Fuente: Adaptación de Zuluaga-Espinosa NA et al (62).



3.1.3.- LA HIPOVITAMINOSIS D COMO PROBLEMA MUNDIAL

La deficiencia de vitamina D constituye un auténtico problema de salud pública ya que afecta a casi todos los países del mundo en mayor o menor grado en función del sexo, la edad, la pigmentación de la piel, las diferencias en cuanto a la exposición solar, la situación geográfica o la dieta. Las regiones con mayor déficit son el sur de Asia, África subsahariana y Oriente Medio.

En Europa solo mantienen niveles adecuados de vitamina D, en líneas generales, las personas con mayor exposición solar sin ningún tipo de protección y las que reciben suplementos de este preparado como ocurre en los países nórdicos (63).

En nuestro país que se considera una zona que recibe muchas horas de sol al cabo del año, podría pensarse que no existe déficit de vitamina D y sin embargo diferentes estudios realizados han demostrado lo contrario (64, 65). Asimismo Togo et al en otro trabajo realizado recientemente en la ciudad de Valencia, han observado que un 25% de los niños menores de 2 años presentaban valores deficientes de vitamina D (66).

En España se cree, entre otras razones, que esto ocurre por la costumbre de rehuir en lo posible la exposición al sol para evitar el calor, el color más oscuro de la piel de cierta parte de la población, la realización de numerosas campañas para el uso racional de fotoprotectores así como la escasa ingesta de alimentos ricos en vitamina D.

De entre todos los grupos de riesgo de presentar un déficit así más acusado de vitamina D según los señalados anteriormente en la figura 4, destaca especialmente por su número y trascendencia sociosanitaria, el formado por los pacientes de edad avanzada.

Existen trabajos recientes como el de Kweder y Eidi en el que observaron que un 85% de las personas mayores de 75 años presentaban una hipovitaminosis D y en el 45% este déficit era muy severo (67).

Estos resultados coinciden con los obtenidos en otra investigación realizada en personas ancianas de varios países europeos, en el que se objetivó que mientras en los países



nórdicos el valor medio de la vitamina D era de 45 nmol/L, en Italia era de 28 nmol/L y en España era incluso menor, de solo 26 nmol/L (68). En este trabajo se identificaron una serie de grupos de riesgo como eran los niños, adolescentes, mujeres embarazadas, inmigrantes de países no europeos y las personas mayores, principalmente las que vivían en residencias.

El que este último colectivo sea una población especial de riesgo se debe, entre otros motivos, a la falta de exposición al sol, la menor capacidad de sintetizar la vitamina D por presentar menor cantidad de 7-dehidrocolesterol en la piel, el deterioro de la función renal o haber precisado en bastantes casos la realización de intervenciones quirúrgicas a nivel gastrointestinal que disminuirían la absorción de las grasas.

Otros factores serían la toma de determinados medicamentos que alterarían la formalización de esta vitamina y el hecho de no haber prescrito, por parte del médico, suplementos con este preparado debido al riesgo aumentado de caídas si se toman dosis elevadas (69).

3.2. POSIBLE INFLUENCIA DEL NIVEL DE VITAMINA D EN LA INFECCIÓN POR EL VIRUS SARS-CoV-2

Como se ha señalado anteriormente, desde hace varios años que se ha comprobado que entre las acciones biológicas beneficiosas de la vitamina D destaca su función protectora frente a las infecciones respiratorias como se ha confirmado en un meta-análisis publicado por Martineau et al (70).

Hay que destacar que además de su acción antimicrobiana, la vitamina D presenta otras funciones como son reguladora del sistema inmune, antiinflamatoria, ordenadora del sistema renina-angiotensina-aldosterona y de la homeostasis redox celular así como favorecedora de la integridad del epitelio respiratorio al mantener la permeabilidad e intensidad de la pared alveolar (71).

Esta vitamina estimula la inmunidad innata mediante la diferenciación de monocitos a macrófagos mejorando su capacidad fagocítica y quimiotáctica así como la formación de



la proteína 2 (NOD2), proteína antimicrobiana de hepcidina (HAMP), catelicidina (CAMP) y β -defensina 4 (DEFB4) que son péptidos antimicrobianos (72).

Otra acción muy útil es el mantenimiento de la homeostasis de la oxidación y reducción celular (redox) que favorece la respuesta antiviral y suprime las citoquinas inflamatorias como TNF- α , IL1- β , IL-6, IL-8 y expresión de TLR2/4 que desencadenan la “tormenta de citoquinas” que produce la infección viral (73).

Existe otra función de defensa contra la covid-19 por parte de la vitamina D, que es la promoción del mecanismo de autofagia. De esta forma se realiza la autofagia de los monocitos que pudieran estar dañados y se contribuye a reducir la replicación del virus (74).

En relación a la modulación de la inmunidad adaptativa hay que destacar que la vitamina D favorece la proliferación de linfocitos T-Helper 2 (Th2) y células regulatorias T (TReg) e inhibe la de T-Helper 1 (Th1) y de T-Helper 17 (Th17), reduciendo a su vez la producción de citoquinas y quimioquinas proinflamatorias y favoreciendo la expresión de citoquinas antiinflamatorias (75).

Asimismo hay una participación en la regulación del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) al aumentar los niveles de ECA II que es un homólogo de la ECA (Enzima Convertidora de Angiotensina) que disminuye los niveles de angiotensina I y angiotensina II, formando angiotensina 1,9 y angiotensina 1,7 que contrarrestan los efectos perjudiciales a nivel pulmonar (76).

Todas estas acciones que desarrolla la vitamina D son mecanismos beneficiosos en la defensa del organismo en relación a la infección por covid-19 a la hora de evitar la temible complicación del Síndrome del Distress Respiratorio Agudo (SDRA).

Por ello desde el comienzo de la pandemia ha habido diferentes estudios indagando si la presencia de niveles adecuados de vitamina D se relacionaría con una respuesta más efectiva, y por lo tanto un menor grado de severidad y una mejor evolución de la infección viral.



En relación con estas suposiciones, algunos autores han observado un posible efecto protector de la vitamina D a la hora de evitar el contagio de la enfermedad según un estudio prospectivo realizado en los primeros meses de la pandemia al dar suplementos de vitamina D a un grupo de población sana (77).

En otra investigación en España realizada hace varios meses ya se sugería que la utilización de calcifediol en pacientes hospitalizados se asociaba con un menor ingreso en la unidad de cuidados intensivos y con una menor mortalidad (78). En este trabajo realizado por Entrenas et al se establecieron dos grupos formados uno de ellos por 50 pacientes que recibieron calcifediol (25-hidroxivitamina D3) cuando ingresaron y otro que no recibió dicho preparado. De los pacientes del primer grupo solo uno de ellos precisó ingreso en la UCI y ninguno falleció, mientras que en el segundo grupo, hubo trece pacientes que ingresaron en la Unidad de Cuidados Intensivos y dos fallecieron.

Meltzer et al han observado también que el tratamiento del déficit de vitamina D iba asociado a una mayor probabilidad de presentar un test con resultado negativo al virus SARS-CoV-2. Es decir que sería más difícil infectarse (79). En este trabajo se destaca también que sería conveniente valorar si estos resultados podrían influir en una menor probabilidad de transmitir la enfermedad en caso de presentarla.

En otro estudio caso-control desarrollado en España por Hernández et al, al comparar una población control de 197 personas con otro grupo de 216 pacientes afectados de COVID-19 de los cuales 19 tomaban suplemento de vitamina D, se observó que había un mayor déficit de esta vitamina entre los pacientes ingresados. Sin embargo no se objetivó ninguna relación entre los niveles de vitamina D y la gravedad de la enfermedad (80).

Resultados similares se han observado en una investigación desarrollada por Murai et al sobre 240 pacientes hospitalizados por COVID-19. Se trataba de un ensayo doble ciego, randomizado y multicéntrico en el que a un grupo de los enfermos se les administraba colecalciferol (vitamina D3) y al otro se le daba placebo. Se observó que a pesar de aumentar los niveles de vitamina D en el primer grupo, no se asociaba a una mejor evolución de la infección de forma significativa (81).



Sin embargo, otro trabajo realizado sobre 235 pacientes ingresados por presentar la infección viral, demostraba que un nivel adecuado de vitamina D contribuía a presentar una menor gravedad y una menor mortalidad (82). Según los resultados obtenidos, se consideraba que si dicho nivel era superior a 30 ng/mL, se acompañaba de una mejor evolución del trastorno y si estaba por encima de 40 ng/mL se obtenían unos efectos inmuno modulador y antiinfeccioso adecuados.

En un análisis realizado tras efectuar una revisión sistemática y un meta-análisis sobre 10 trabajos que incluían 361.934 participantes, se ha observado que un nivel bajo de vitamina D parece asociarse a un aumento del riesgo de presentar una infección por COVID-19 (83).

Asimismo otra revisión reciente ha valorado de forma exhaustiva la mayoría de los trabajos publicados sobre estos aspectos, seleccionando finalmente 54 estudios que cumplieran una serie de condiciones con el fin de que pudieran ser evaluados adecuadamente (84). En esta publicación se concluía que un déficit de vitamina D o no recibir suplementos de la misma, se relacionaría con un mayor riesgo de incidencia y gravedad de la infección. No obstante se señala que estos resultados pueden estar influidos por otros factores ya que los datos han sido recogidos con diferentes criterios y valoraciones. A su vez los ensayos randomizados analizados en esta investigación sobre el tratamiento de la infección con vitamina D, no han mostrado un claro beneficio a la hora de disminuir la gravedad o la mortalidad. En cambio el meta-análisis realizado en relación a la mortalidad, ha reflejado que los niveles altos de vitamina D se asociaban a un menor riesgo de fallecer mientras que este efecto no era tan evidente entre los pacientes que recibían suplementos de esta vitamina.

Actualmente se están realizando varios trabajos diseñados con el fin de aclarar de forma más fiable y segura el posible papel que puede desempeñar la vitamina D en la incidencia y desarrollo de la infección por el virus SARS-CoV-2.



HIPÓTESIS

A la vista de todos los datos expuestos anteriormente, está comprobado que entre la población más afectada en los primeros meses por la pandemia del virus SARS-CoV-2, ha habido una parte especialmente dañada tanto por la alta incidencia como por la gravedad que ha sido el grupo formado por las personas más mayores y dentro de éstas, los pacientes que vivían en residencias. Además hay que destacar que la mayoría de los datos publicados hasta el momento señalan un posible beneficio de la vitamina D en relación a la evolución de la enfermedad, si bien no es un hecho que esté demostrado todavía de forma fiable.

Hasta el momento son muy pocos los estudios realizados sobre la población de mayor edad, incluida la que vive en residencias, en la que se haya valorado de forma más concreta el impacto sanitario y diferentes aspectos epidemiológicos de la COVID-19, así como sus niveles de vitamina D y la posible relación con el desarrollo de la enfermedad. Por ello, con el presente trabajo efectuado en una población anciana que vive en diferentes residencias situadas en el Departamento de Salud Arnau-Liria de la Comunidad Valenciana, se pretende comprobar estas cuestiones con el fin de profundizar en el conocimiento sobre el comportamiento de esta infección viral en dicho colectivo y poder mejorar su control en el futuro.



OBJETIVOS

Con el presente trabajo nos hemos propuesto los siguientes objetivos:

1. Estudiar la magnitud de la infección por el virus SARS-CoV-2 en una población formada por ancianos de residencias de nuestro medio, así como valorar la gravedad de la enfermedad sobre los afectados.
2. Comparar dicho grado de infección y de evolución de esta alteración con otros grupos de residentes del resto de la Comunidad Valenciana y de España, al igual que con la población de edad similar de esta comunidad.
3. Valorar la posible influencia del nivel de la vitamina D sobre la presentación y desarrollo de la COVID-19 en ese grupo seleccionado usuario de residencias.



MATERIAL Y MÉTODOS

SELECCIÓN DE LOS PACIENTES

El estudio se ha realizado sobre un grupo de pacientes de ambos sexos usuarios de residencias para personas mayores correspondientes al Departamento de Salud Arnau-Liria de Valencia.

Se trata de un estudio retrospectivo de cohortes con reclutamiento consecutivo cuya finalidad era comparar el número de casos de la COVID-19 y su evolución en un determinado tiempo en relación a otras poblaciones de similar y/o residentes de otro origen. Asimismo también se valoraba el nivel de vitamina D de los pacientes y su posible influencia en la aparición y desarrollo de la infección por Coronavirus SARS-CoV-2.

Los criterios de selección de los participantes fueron el hecho de vivir en una residencia para personas mayores que estuviera localizada en el Departamento de Salud Arnau-Liria de Valencia y tener realizado un control analítico solicitado por cualquier motivo por parte de su médico de familia en el que figurara el valor de la vitamina D. Los pacientes se reclutaron mediante el programa IGestlab del laboratorio del hospital.

De esta forma fue seleccionado un grupo aleatorio formado por 711 pacientes.

MÉTODOS DE RECOGIDA DE DATOS

Los datos de los participantes fueron extraídos retrospectivamente de las historias clínicas digitales contenidas en el programa informático Orion Clinic del hospital Arnau de Vilanova de Valencia, previa aprobación del Comité de Ética e Investigación Clínica del hospital.

De cada paciente se han recogido las variables del sexo, edad, la realización de la prueba RT-PCR y, el posible resultado positivo o negativo registrado por parte del laboratorio de microbiología del hospital. Otras variables analizadas han sido el posible ingreso del paciente en el centro hospitalario y el proceso patológico causante, el número de días de hospitalización y la evolución de su cuadro clínico, reflejando su posible curación o fallecimiento (éxito).

En relación al valor de la vitamina D se ha recogido la cifra proporcionada por el laboratorio expresada en nanogramos/mL (ng/mL), determinándose un valor normal mínimo aceptable de 25 (OH) Vit D (25-hidroxivitamina D) de 30 ng/mL.



Para la recogida de estos datos analíticos y los relacionados con la prueba RT-PCR se ha utilizado el programa IGestlab del hospital.

Las historias analizadas de los pacientes han correspondido al periodo comprendido entre marzo de 2020, al comienzo de la pandemia y el día 31/10/2020.

Todos los datos fueron tabulados en una tabla del programa Excel sin la identificación de los pacientes y mantenidos en las carpetas digitales correspondientes a los archivos de los servidores del hospital Arnau de Vilanova.

Hay que señalar que ha habido dificultades importantes a la hora de encontrar datos y estadísticas fiables sobre los indicadores valorados correspondientes a las otras poblaciones con las que teníamos intención de comparar los resultados observados.

Esta circunstancia se ha debido al hecho de que ha habido una falta y disparidad de registros, sobre todo al comienzo de la pandemia viral, sobre el impacto de la infección en la población general de las CC.AA. por parte de las autoridades sanitarias.

Por otra parte a finales del año 2020, se decidió por parte del IMSERSO (Instituto de Mayores y Servicios Sociales) que debían recogerse y publicarse de forma oficial los datos epidemiológicos relacionados con la COVID-19 pertenecientes a las personas mayores usuarias de residencias (85).

Debido a ello, las comparaciones correspondientes a este sector de la población se han realizado con el informe expuesto en la tabla 6 que refleja los datos publicados por parte de este organismo oficial de forma reciente con fecha de 21/3/2021 (86). En esta tabla se expone el número de casos y de fallecimientos de las personas mayores localizadas en centros residenciales según las diferentes CC.AA.

También se han utilizado los datos sobre el número de infectados y fallecimientos por la COVID-19 de la CV según el sexo y los grupos de edad (tabla 7), de acuerdo a los datos publicados por la Consejería de Sanidad de la Generalitat Valenciana a fecha de 31/10/2020 (87).

Asimismo para establecer la relación del número de casos de pacientes infectados con la población general de la CV según los grupos de edad, se han utilizado los datos de la figura 5 donde se refleja dicha distribución a fecha de enero de 2020 (88).



MÉTODOS ESTADÍSTICOS

Las variables continuas se han expresado mediante la media y la desviación estándar ($\bar{x} \pm SD$) o mediana (rango intercuartil). Las comparaciones entre medias de variables se han realizado mediante la prueba t de Student para datos independientes o no pareados.

Para realizar la comparación de proporciones de las distintas poblaciones valoradas se utilizó la técnica de “Chi Cuadrado” con la corrección de Yates.

Las proporciones que correspondían a una población externa a la cohorte estudiada, se ponderaron por el número de casos con la función correspondiente del programa para que simulase el número de casos.

A nivel de los pacientes ingresados se ha estudiado la posible relación existente entre dos variables cuantitativas como son el nivel de la vitamina D y el número de días de hospitalización de las cohortes estudiadas así como de los pacientes infectados (prueba PCR positiva). En estos casos se ha aplicado la prueba del coeficiente de correlación de Spearman.

En todos los métodos estadísticos aplicados, se ha fijado el nivel de significación estadística en un valor de $p < 0,05$ para rechazar la hipótesis nula.

Los datos han sido recogidos y tabulados con el programa informático Excel 2007 (Microsoft USA).

Todos los análisis se han realizado con el Software estadístico SPSS (versión 15.0, SPSS Inc., Chicago, USA).



Tabla 6. Situación de la incidencia de COVID-19 en centros residenciales por CC.AA.

Comunidad Autónoma	% centros con al menos un residente positivo en COVID-19 confirmado del 15/03/21 al 21/03/21	Nº total de residentes (actualizado a 21/03/21)	Nº total de residentes confirmados con COVID-19 por PDIA		Nº total de fallecimientos de residentes con COVID-19 compatible del 14-3-2020 al 22-6-2020 (no confirmado)*	Nº total de fallecimientos de residentes con COVID-19 confirmado por PDIA	
			Datos acumulados desde el 14-3-2020 hasta la fecha	Del 15/03/21 al 21/03/21		Datos acumulados desde el 14-3-2020 hasta la fecha	Del 15/03/21 al 21/03/21
Andalucía	1,1%	18.941	9.660	3	0	2.142	12
Aragón	0,3%	14.751	7.105	5	765	826	0
Asturias, Principado de	0,0%	11.068	2.787	0	0	701	0
Balears, Illes	0,0%	4.089	1.414	0	9	258	0
Canarias	0,0%	6.925	137	0	7	74	0
Cantabria	1,5%	5.542	1.941	0	10	276	0
Castilla y León	0,0%	35.912	16.753	0	1.093	2.911	1
Castilla - La Mancha	0,2%	24.575	7.792	2	1.188	1.625	1
Cataluña	0,3%	44.223	11.119	3	2.095	3.339	3
Comunitat Valenciana	0,0%	20.317	9.996	0	0	1.726	0
Extremadura	0,0%	13.150	4.029	0	300	776	0
Galicia	0,7%	17.890	4.251	14	23	760	0
Madrid, Comunidad de	1,3%	38.015	1.489	18	4.709	1.485	0
Murcia, Región de	0,0%	4.206	1.175	0	0	319	0
Navarra, Comunidad Foral de	0,0%	5.195	1.961	0	164	399	0
País Vasco	0,0%	15.178	6.198	0	98	1.090	0
Rioja, La	0,0%	2.667	378	0	31	273	0
Ceuta	0,0%	165	7	0	0	3	0
Melilla	0,0%	214	22	0	0	2	0
TOTAL	0,4%	283.023	88.214	45	10.492	18.985	17

Fuente: Informe publicado por el IMSERSO (86).

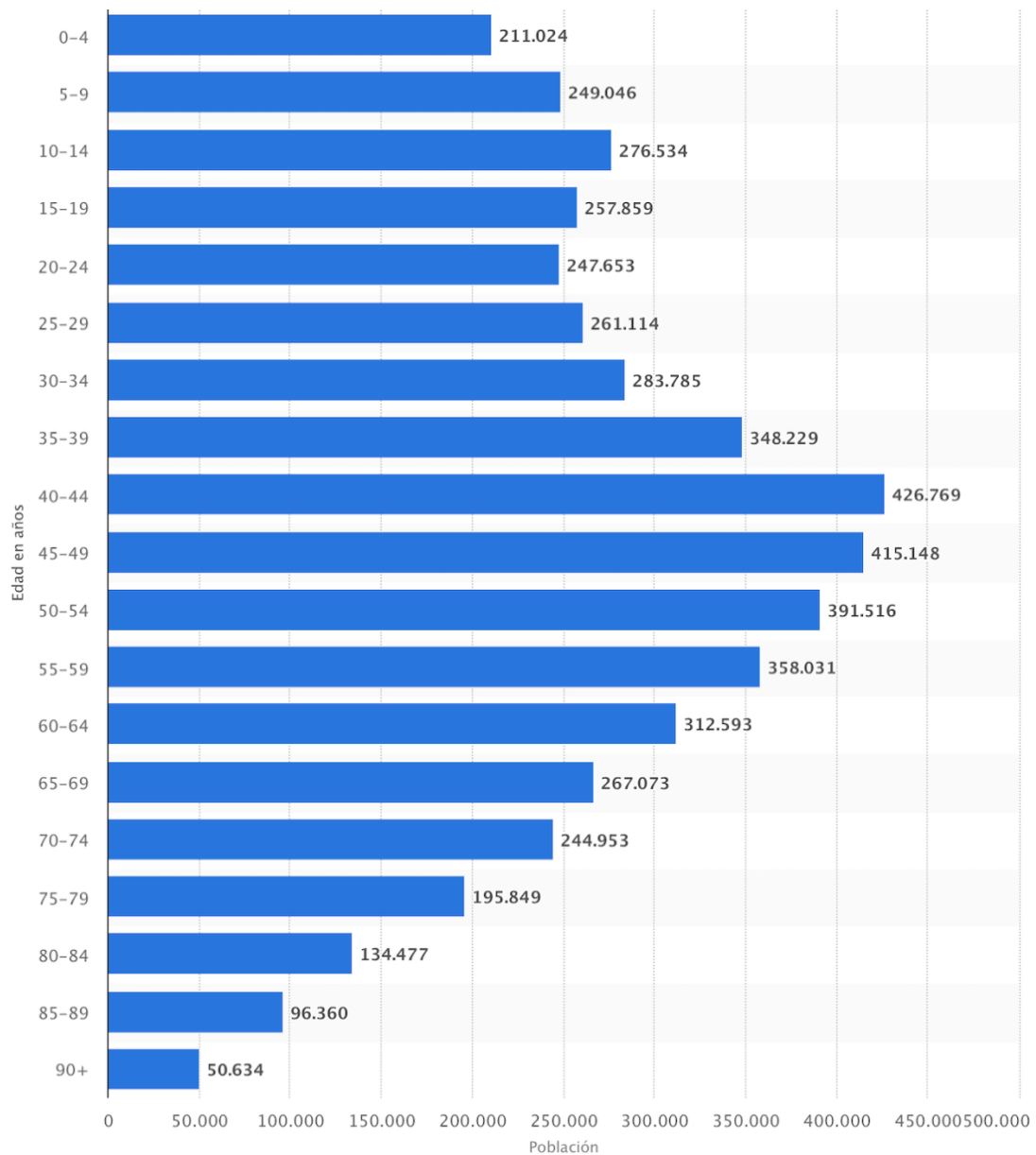
Tabla 7. N° de casos y personas fallecidas por COVID-19 por grupos de edad y sexo.

Grup d'edat	Sexe	Percentatge	Casos acumu	Percentatge	Defuncions des de 31-01-2020		
g0-9	Dona / Muje	5,2	1989	0	0		
g10-19	Dona / Muje	8,5	3272	0,1	1		
g20-29	Dona / Muje	14,6	5596	0,1	1		
g30-39	Dona / Muje	14,7	5662	0,1	1		
g40-49	Dona / Muje	16,5	6350	0,6	5		
g50-59	Dona / Muje	14,9	5735	2	16		
g60-69	Dona / Muje	9,7	3735	6,5	52		
g70-79	Dona / Muje	7	2706	19,6	156		
g80-89	Dona / Muje	6,2	2392	44,5	355		
g90 o mv's	Dona / Muje	2,7	1023	26,3	210		
g0-9	Home / Hom	5,7	1959	0	0		
g10-19	Home / Hom	9	3107	0	0		
g20-29	Home / Hom	14,6	5045	0,1	1		
g30-39	Home / Hom	14,8	5109	0,6	6		
g40-49	Home / Hom	16,8	5827	1,4	14		
g50-59	Home / Hom	14,7	5081	4,5	46		
g60-69	Home / Hom	10,7	3713	13,2	136		
g70-79	Home / Hom	7,8	2685	30,8	316		
g80-89	Home / Hom	4,8	1668	36,9	379		
g90 o mv's	Home / Hom	1,1	388	12,6	129		

Fuente: Consejería de Sanidad - Generalitat Valenciana (31/10/2020) (87).



Figura 5. Población de la Comunidad Valenciana por grupo de edad (enero de 2020).



Fuente: es.statista.com (88).



RESULTADOS

Después de efectuar la recogida de todos los valores de las variables analizadas de los 711 pacientes, ha habido que excluir a 85 residentes por presentar falta de datos de algunas de las características evaluadas.

De esta forma, el grupo final ha estado formado por 625 personas. De ellas, 287 (45,92%) eran varones y 338 (54,08%) mujeres que procedían de 36 residencias correspondientes al Departamento de Salud Arnau-Liria de Valencia.

La media de edad de este colectivo era de 76,5 años.

Hubo 241 pacientes que no tenían realizada la prueba PCR.

La distribución de las características y los valores numéricos de las diferentes variables seleccionadas se encuentra reflejada en la tabla 8.

Tabla 8. Características de la población seleccionada.

PCR (N (%))	RESULTADO	INGRESA	EXITUS	N (CASOS)	EDAD (AÑOS)	SEXO (NUMERO HOMBRES*MUJERES)	DIAS INGRESO	VIT D (NG/ML)
NO (241 (38.56%))	--	NO	NO	204	74.2 (15.7)	156H/48M	--	20.74 (11.5)
			SI	18	98 (5)	2H/16M	--	16 (12.7)
		SI	NO	11	88.7 (5.2)	2H/9M	4.27 (2.6)	15.5 (13.4)
			SI	8	95 (6)	4H/4M	2.5 (2.2)	17.5 (2.1)
SI (384 (61.44%))	NEGATIVO (277 (71.9%))	NO	NO	154	71.1 (17.1)	46H/108M	--	21.9 (14.5)
			SI	7	85 (1)	4H/3M	--	10.5 (5.9)
		SI	NO	72	88.6 (3.8)	23H/49M	6.4 (5.4)	13.8 (10.5)
			SI	43	78 (5)	17H/26M	5.6 (4.3)	18.1 (18.9)
	POSITIVO (108 (28.1%))	NO	NO	46	88.2 (4.7)	9H/37M	--	21.8 (13.4)
			SI	3	82.1 (5.1)	1H/2M	--	9 (12.1)
		SI	NO	41	87.4 (8.9)	15H/26M	10.1 (7.4)	18.7 (11.9)
			SI	18	98 (12.2)	8H/10M	5.9 (3.6)	20.4 (12.1)
TOTAL				625	76.5 (15.7)	287H/338M	6.68 (5.6)	20.2 (13.6)

Descripción de las diferentes variables y valores del grupo seleccionado.



1. NÚMERO DE INFECTADOS

Uno de los objetivos del estudio fue valorar si había habido por parte del grupo estudiado del hospital Arnau de Vilanova (HAV) un mayor riesgo de enfermar por COVID-19 en relación a poblaciones de edad similar y de otras residencias.

En la tabla 9 se observa que el grupo HAV ha tenido un menor número de infectados por COVID-19 (28,12%) que el resto de los residentes de la Comunidad Valenciana (49,60%) de forma estadísticamente significativa (Fig. 6).

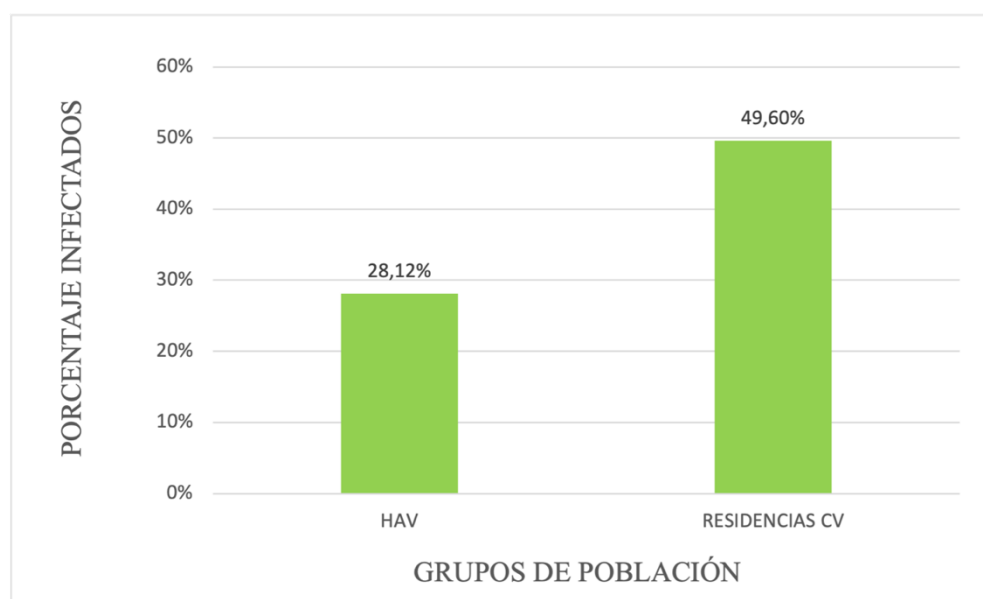
Tabla 9. Tabla de contingencia.

Recuento	HAV		Total
	No	Si	
PCR -	10045	276	10321
+	9888	108	9996
Total	19933	384	20317

Número de infectados (HAV) – Infectados resto de residentes de la CV.

Chi cuadrado: 69,55; $p < 0.001$

Figura 6. Infectados HAV – Residencias de la Comunidad Valenciana.



Representación gráfica del porcentaje de infectados del grupo HAV en relación al del grupo de las demás residencias de la Comunidad Valenciana ($p < 0.001$).



Sin embargo, el grupo analizado HAV ha presentado un mayor grado de infección (28,12%) de forma significativa al ser comparado con el resto de los afectados mayores de 70 años de la CV (1,48%), como se refleja en la tabla 10 y su representación gráfica en la figura 7.

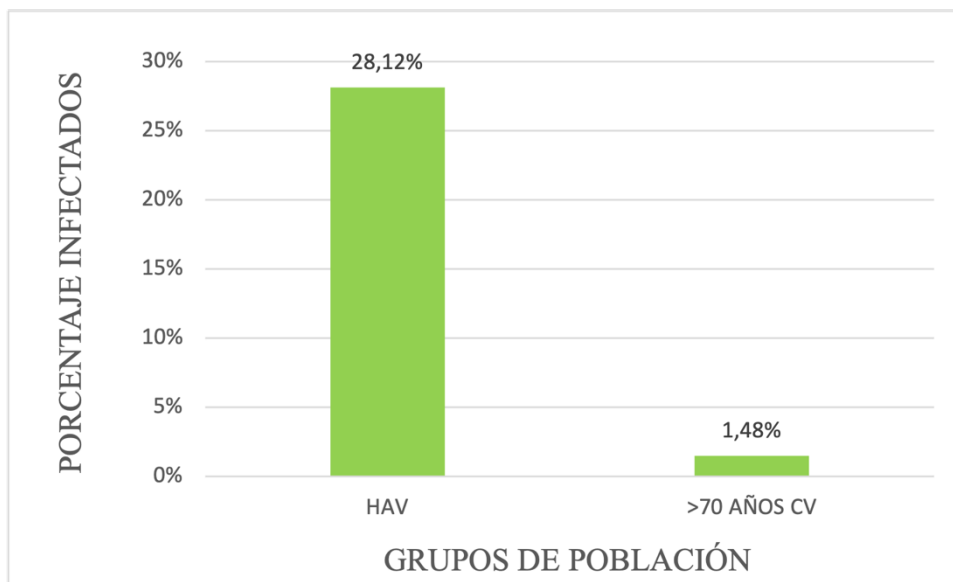
Tabla 10. Tabla de contingencia.

Recuento		HAV		Total
		No	Si	
PCR	-	711135	276	711411
	+	10754	108	10862
Total		721889	384	722273

Número de infectados (HAV) – Infectados resto de las personas > 70a. de la CV.

Chi cuadrado: 1838,18; $p < 0,001$

Figura 7. Infectados HAV – Mayores de 70 años de la Comunidad Valenciana.



Representación gráfica del porcentaje de infectados del grupo HAV en relación al del grupo de las demás personas mayores de 70 años de la Comunidad Valenciana ($p < 0,001$).



A su vez, entre el resto de los residentes de España y el colectivo HAV no ha habido diferencias con significación estadística en relación al número de infectados (tabla 11).

Tabla 11. Tabla de contingencia.

Recuento		HAV		Total
		No	Si	
PCR	-	194533	276	194809
	+	88106	108	88214
Total		282639	384	283023

Número de infectados (HAV) – Infectados resto de residentes españoles.

Chi cuadrado: 1,66; p=0,197

2. GRAVEDAD DE LA INFECCIÓN

A la hora de valorar la gravedad de la infección por COVID-19 se ha tenido en cuenta el número de pacientes hospitalizados y el número de fallecidos.

En la tabla 12 se expone la comparación de las dos cohortes HAV del estudio, según el resultado de la prueba PCR realizada (positivo o negativo) y se constata que el grupo de los infectados (54,62%) ingresaron en mayor número de forma significativa que el de los que presentaron prueba PCR negativa (41,66%).

Tabla 12. Tabla de contingencia.

Recuento		PCR		Total
		-	+	
Ingresados	No	161	49	210
	Si	115	59	174
Total		276	108	384

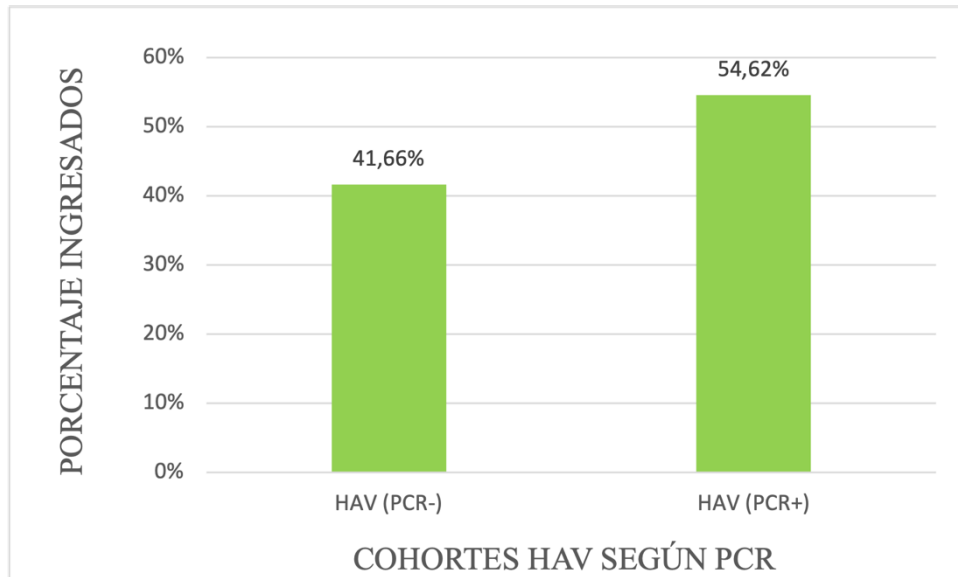
Pacientes ingresados HAV – Resultado de la prueba PCR.

Chi cuadrado: 5,26; p=0,021



En la figura 8 se representa de forma gráfica esta diferencia de porcentajes.

Figura 8. Ingresados (HAV - Infectados) – (HAV - No infectados).



Representación gráfica del porcentaje de infectados de las dos cohortes HAV según el resultado de la prueba PCR ($p=0,021$).

En cambio, al tener en cuenta en la investigación desarrollada el número de fallecidos, no ha habido diferencias a nivel estadístico por parte de los dos grupos HAV analizados (tabla 13).

Tabla 13. Tabla de contingencia

Recuento		PCR		Total
		-	+	
Éxitus	No	226	87	314
	Si	50	21	71
Total		276	108	384

Número de fallecidos HAV – Resultado de la prueba PCR.

Chi cuadrado 0,09; $p=0,763$



Asimismo, al comparar el número de fallecidos por parte del grupo HAV de pacientes infectados (PCR+) con el correspondiente al de los ancianos mayores de 70 años de la CV que habían presentado la infección (tabla 14) así como con el del resto de los residentes de nuestro país (tabla 15), no se ha observado entre estos colectivos ninguna diferencia significativa.

Tabla 14. Tabla de contingencia

Recuento	HAV		Total
	No	Si	
Éxitus No	9230	87	9317
Si	1524	21	1545
Total	10754	108	10862

Fallecidos HAV (PCR+) – Fallecidos resto de las personas >70a. (PCR+) CV.

Chi cuadrado: 2,43; p= 0,118

Tabla 15. Tabla de contingencia

	HAV		Total
	No	Si	
Éxitus No	69142	87	69229
Si	18964	21	18985
Total	88106	108	88214

Fallecidos HAV (PCR+) – Fallecidos resto de los residentes españoles (PCR+).

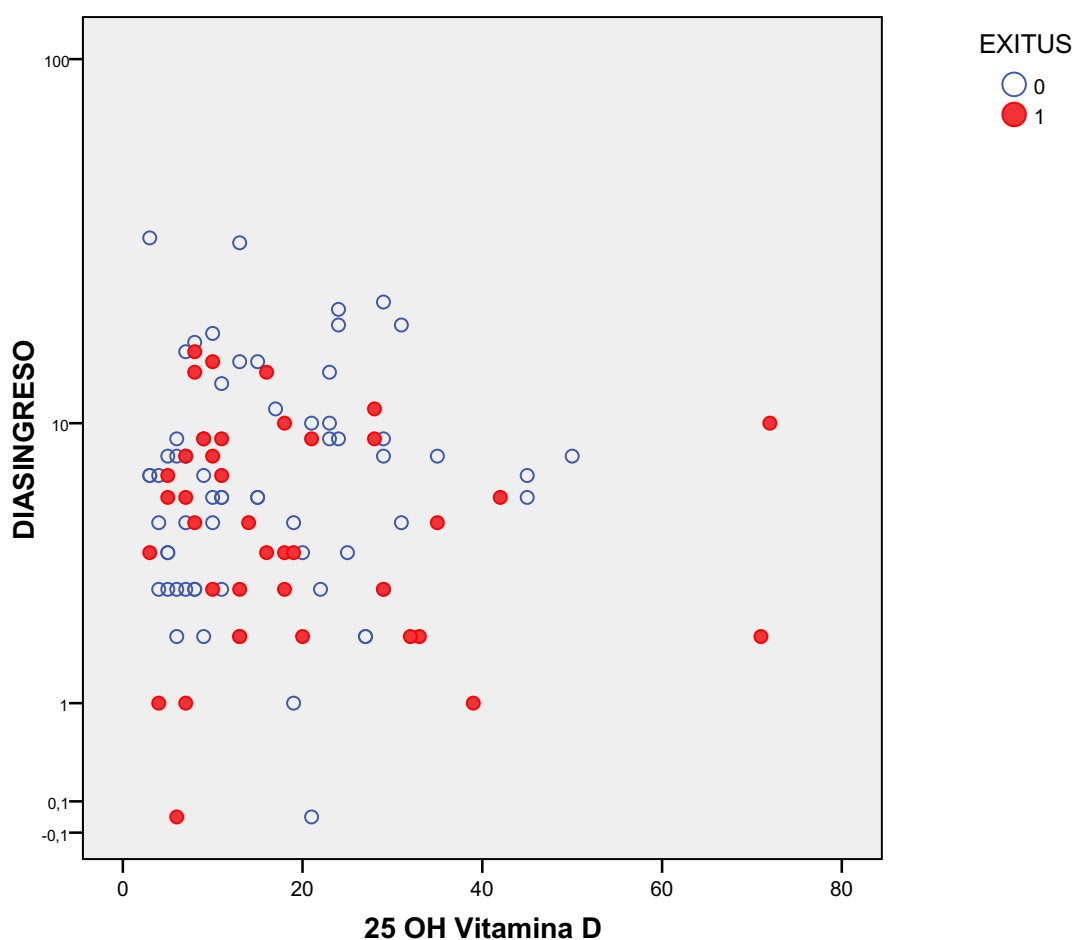
Chi cuadrado: 0,27; p=0,599



3. RELACIÓN DEL NIVEL DE LA VITAMINA D CON LOS INGRESOS Y LA GRAVEDAD DE LOS PACIENTES INFECTADOS

En la figura 9 se observa que no existe una relación que sea estadísticamente significativa entre el valor de la vitamina D y el número de días de ingreso hospitalario por parte de los 384 pacientes que tenían realizada una prueba PCR (coeficiente de correlación de Spearman, $r_s = -0,32$; $p = 0,753$).

Figura 9. Días de ingreso hospitalario (pacientes HAV) - Nivel de vitamina D.



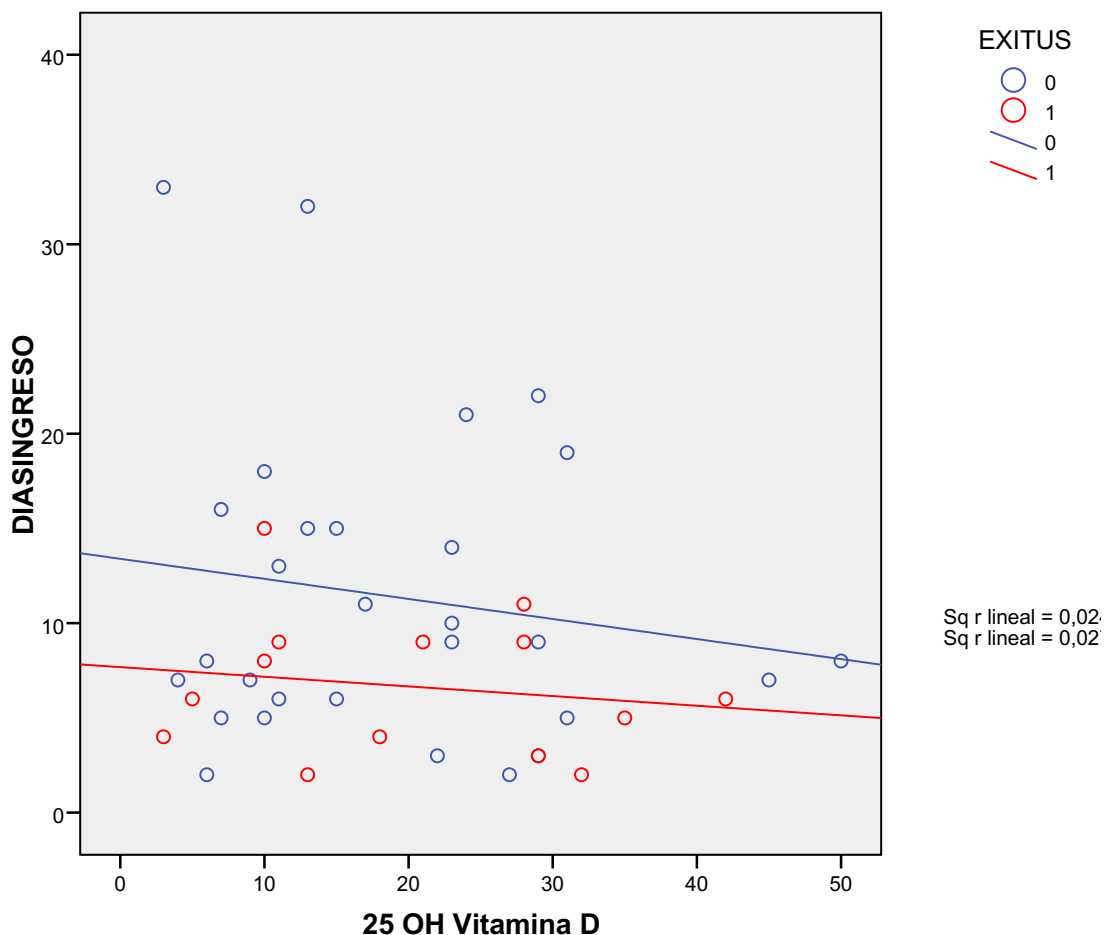
Estudio de correlación del número de días de ingreso hospitalario con el nivel de 25 (OH) Vitamina D (pacientes infectados y no infectados); $r = -0,32$; $p = 0,753$.

Teniendo en cuenta solo los pacientes infectados (prueba PCR+), tampoco se ha observado relación entre estas dos variables aunque se apreciaba una ligera tendencia a estar ingresados más días los pacientes que tenían un valor de la



vitamina D más bajo (coeficiente de correlación de Spearman, $r_s = 0,16$; $p = 0,42$) como se refleja en la figura 10.

Figura 10. Días de ingreso hospitalario (infectados HAV) - Nivel de vitamina D.



Estudio de correlación del número de días de ingreso hospitalario con el nivel de 25 (OH) Vitamina D (pacientes infectados); $r = -0,16$; $p = 0,42$.

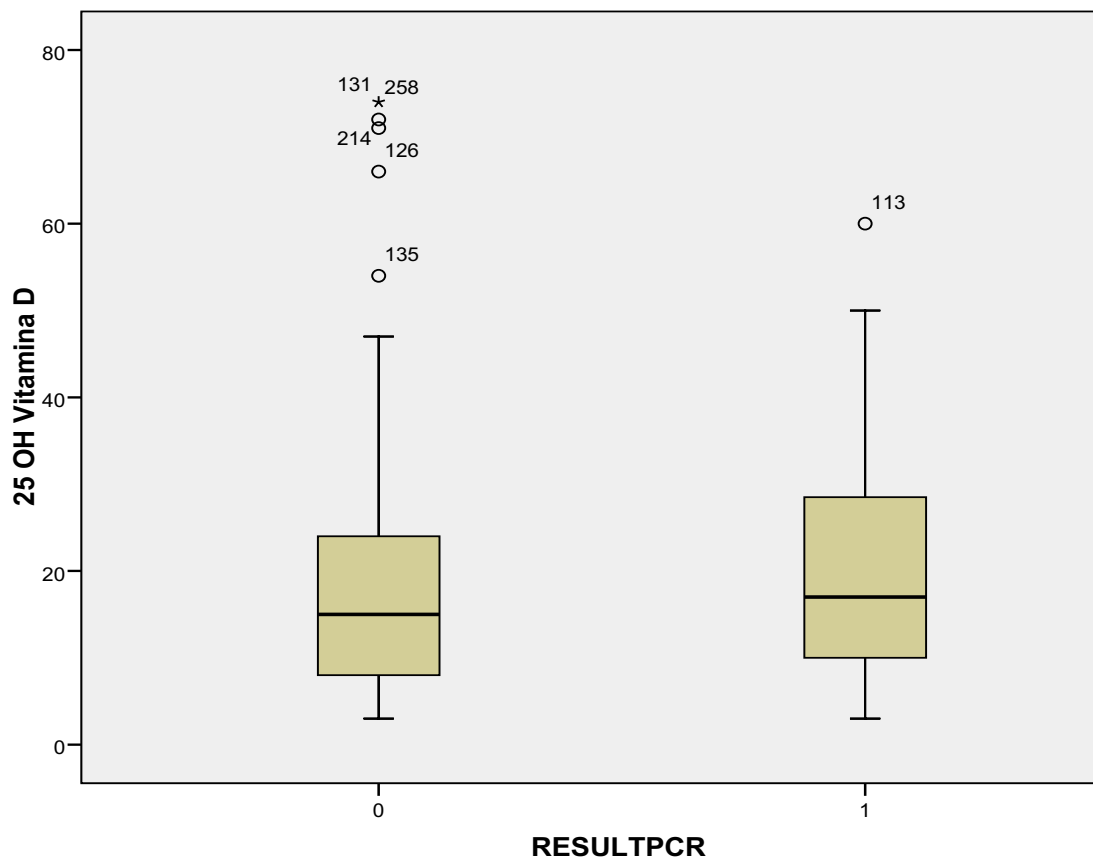
Los años de edad de los seleccionados y el nivel de esta vitamina no mostraron tampoco una correlación significativa ($r = -0,06$, $p = 0,51$).

En la figura 11 se observa que el grupo de residentes infectados de la cohorte HAV no mostró significativamente un nivel medio diferente de vitamina D ($19,87 \pm 12,305$) al del otro grupo HAV con prueba PCR negativa ($18,72 \pm 14,682$),



aplicando la prueba t de Student para grupos independientes (diferencia media = -1,16 (2,15) ng/mL; $p = 0,59$).

Figura 11. Valores medios de vitamina D de pacientes HAV según prueba de PCR.

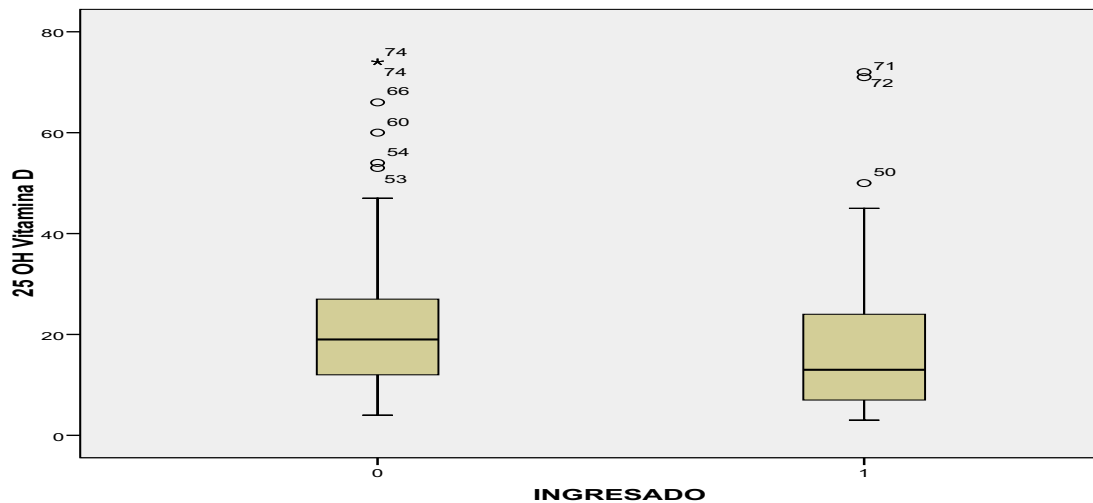


Comparación de los niveles medios de 25 (OH) Vitamina D entre los pacientes HAV infectados (1) y HAV no infectados (0), cuyos valores eran $19,87 \pm 12,305$ y $18,72 \pm 14,682$ respectivamente, ($p = 0,59$).

Según se aprecia en la figura 12, los enfermos con prueba PCR+ que precisaron ingresar en el hospital, presentaban significativamente un nivel más bajo de vitamina D ($17,21 \pm 13,340$) que los que no lo necesitaron ($20,84 \pm 12,764$) mediante la prueba t de Student para grupos independientes (diferencia media = 3,6 (1,6) ng/mL; $p = 0,024$).



Figura 12. Valores medios de vitamina D de pacientes HAV según ingreso hospitalario.

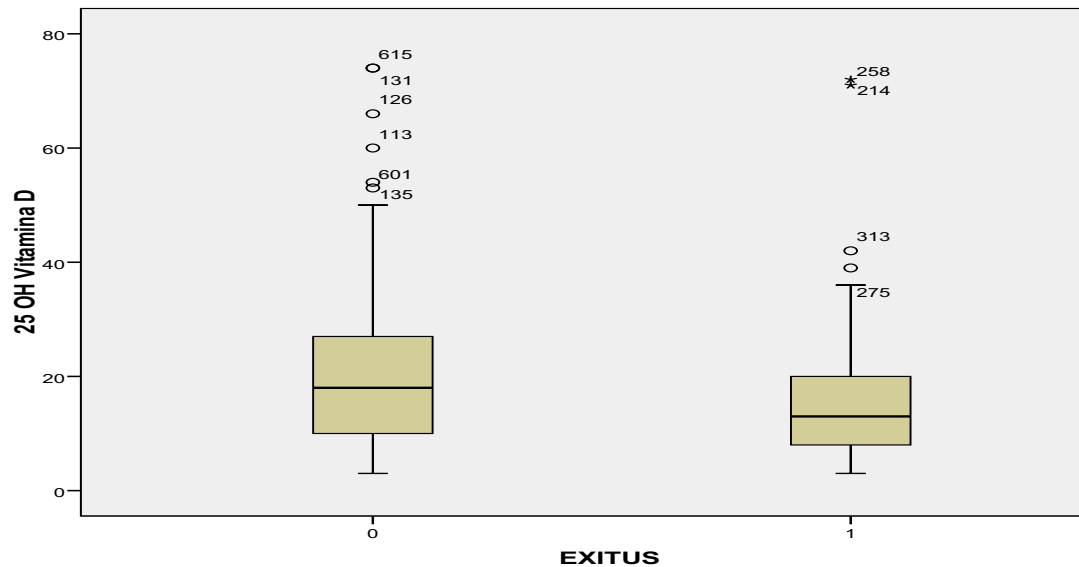


Comparación de los niveles medios de 25 (OH) Vitamina D entre los pacientes infectados que ingresaron (1) y los que no ingresaron (0), siendo los valores respectivos $17,21 \pm 13,340$ y $20,84 \pm 12,764$, ($p = 0,024$).

Al comparar los pacientes infectados que habían fallecido con los que superaron la enfermedad, se comprobó que los primeros presentaban un valor promedio más bajo de esta vitamina ($17,71 \pm 15,072$) que los que habían sobrevivido ($19,96 \pm 12,615$), si bien no era estadísticamente significativo tras aplicar la prueba t de Student para grupos independientes (diferencia media = $2,24$ ($2,04$) ng/mL; $p = 0,273$), como se expone en la figura 13.



Figura 13. Valores medios de vitamina D de pacientes HAV según fallecimiento.



Comparación de los niveles medios de 25 (OH) Vitamina D entre los pacientes infectados que fallecieron (1) y los que no fallecieron (0) cuyos valores respectivos eran $17,71 \pm 15,072$ y $19,96 \pm 12,615$, ($p = 0,273$).



DISCUSIÓN

PACIENTES AFECTADOS POR LA INFECCIÓN VIRAL

Una vez obtenidos y analizados los resultados del presente estudio, hay que señalar en primer lugar el elevado número de personas que han presentado la infección por COVID-19, de tal forma que de 385 residentes a los que se les realizó la prueba PCR, hubo 108 casos positivos (PCR+), lo que supone un 28,1% del total. Es decir casi la tercera parte de estas personas presentó la enfermedad.

Para realizar las comparaciones de las diferentes variables relacionadas con la infección por COVID-19 entre los residentes HAV estudiados y el resto de los grupos, se han utilizado las tablas de contingencia de chi cuadrado de Pearson. Concretamente se han efectuado dichas comparaciones con el resto de los residentes de la CV y de España, con el resto de los mayores de 70 años de la CV, así como con diferentes cohortes pertenecientes al grupo HAV.

A pesar de las cifras tan elevadas expuestas anteriormente, hay que referir también que el número de afectados del grupo estudiado (HAV) no se diferencia de forma significativa del de los infectados por COVID-19 del resto de las residencias de toda España, cuyo porcentaje ha sido del 31,17%.

Contrariamente a estos valores, el resto de los pacientes mayores de 70 años de la CV han presentado un porcentaje mucho menor de forma significativa. Concretamente un 1,48% de este colectivo ha presentado infección por COVID-19 en el mismo periodo de tiempo.

Estos resultados señalan la magnitud del impacto de la pandemia viral en la población usuaria de centros de mayores de nuestro país con el consiguiente problema familiar, social, sanitario y económico que conlleva.

No obstante, a pesar de este grado tan elevado de afectación por COVID-19, los pacientes institucionalizados en el resto de las residencias de la CV, han mostrado incluso un porcentaje mucho mayor ya que ha supuesto el 49,60% del total de este grupo.



Al analizar estos hallazgos, se ha objetivado que los residentes del grupo HAV han presentado un menor nivel de infección por el virus SARS-CoV-2 de forma estadísticamente significativa.

Sería interesante indagar el motivo de estas diferencias tan importantes entre ambos grupos.

Otras investigaciones realizadas en nuestro país han obtenido porcentajes de diferentes magnitudes. En el trabajo realizado por Borrás et al han observado que un 23,9% de los 3.214 residentes estudiados, presentaban una prueba PCR positiva (89). Un mayor grado de afectación se obtuvo en un estudio de tipo epidemiológico efectuado en Albacete con la colaboración del instituto de Salud Carlos III sobre 198 personas mayores usuarias de residencias, ya que registró un 33,6% de infectados (90).

Otros autores en dos trabajos desarrollados en Gran Bretaña y en Estados Unidos, han observado cifras superiores a estos valores (91, 92). Concretamente en ambas investigaciones, el porcentaje de los residentes infectados por COVID-19 era superior al 40%.

Estos valores se aproximarían bastante a los observados por parte de los pacientes institucionalizados en el resto de las residencias de la Comunidad Valenciana.

En otro estudio realizado en Sevilla sobre 458 residentes se ha obtenido un porcentaje superior, ya que un 59,5% de ellos se habían infectado por COVID-19 según los resultados observados (93).

NECESIDAD DE HOSPITALIZACIÓN

En relación al número de residentes hospitalizados, los hallazgos de nuestro estudio han mostrado que la población infectada ha precisado un mayor número de ingresos de forma significativa en relación a la cohorte que había presentado una prueba PCR negativa. Concretamente un 54,62% de los pacientes afectados precisó ser tratado en el hospital frente a un 41,66% del grupo no infectado.

Sin embargo, una investigación efectuada en Estados Unidos a nivel multicéntrico sobre 482.323 residentes mayores de 65 años atendidos por parte del servicio de Medicare ha observado un porcentaje bastante inferior ya que un 21,3% de estos afectados precisó ingreso hospitalario (94).



Otro estudio epidemiológico en forma de meta-análisis tras una revisión sistemática realizada en Australia a partir de los resultados obtenidos en 14 países, ha reflejado un porcentaje de hospitalización algo más próximo a los datos que se han observado en la cohorte HAV de los afectados. Concretamente en este trabajo se ha observado un porcentaje del 37% de hospitalización entre los residentes infectados (95).

En un informe publicado hace escasos meses por parte del Ministerio de Ciencia e Innovación que trataba sobre el impacto de la COVID-19 en las residencias de España, se señalaba que la mayoría de las investigaciones realizadas han detectado que el número de hospitalizaciones entre los residentes por infección por COVID-19 va aumentando conforme avanza la edad, pero a partir de los 85 años va disminuyendo. En esta publicación se destaca que habría que analizar si ese descenso se debe a que el posible beneficio del ingreso del paciente sería menor que el perjuicio por sus condiciones patológicas o bien a haber habido un colapso hospitalario, lo que evitaría su ingreso por un criterio de edad, lo cual no sería éticamente aceptable (96).

FALLECIMIENTOS

No se ha observado a nivel estadístico ninguna diferencia significativa entre el número de fallecidos correspondiente a los infectados por COVID-19 (HAV) en relación al de los pacientes mayores de 70 años de la Comunidad Valenciana que presentaron una prueba PCR positiva.

A su vez tampoco se ha observado dicha diferencia al comparar la cohorte HAV analizada con el colectivo de las personas mayores usuarias de todas las residencias de España.

Se ha valorado también el número de fallecimientos de ambos grupos según hubieran o no presentado la infección por COVID-19, no detectándose ninguna variación a nivel estadístico, es decir hubo un grado muy similar de fallecidos en ambas cohortes.

Este último caso demostraría que a pesar del impacto brutal de la infección por COVID-19 en el aumento del número de fallecimientos, habría otros motivos que explicarían de alguna forma, el elevado número de muertes registradas también en el grupo no infectado. A este respecto en un estudio retrospectivo de cohortes desarrollado en Gales (Reino Unido) se observó que en el año 2020 hubo una tasa de mortalidad por parte de todos los residentes afectados, mayor que en el periodo 2016-2019 (97). En este trabajo se



destacaba que no solo había influido la pandemia por COVID-19 sino también otros factores como el aumento de otras infecciones entre los residentes debido al confinamiento, la presencia de comorbilidades que presentaban habitualmente estos colectivos, así como el deterioro de sus relaciones familiares y sociales. Todas estas causas influirían en mayor o menor grado en el elevado número de fallecidos tanto entre el grupo infectado por COVID-19 como en el no afectado.

En relación al número de fallecidos, hay que señalar que la cohorte estudiada afectada por COVID-19 (HAV+) presentó un porcentaje de fallecimientos del 19,44%. Panagiotou et al señalan en un artículo publicado, un número similar de fallecidos (21%) a raíz de un análisis desarrollado sobre 10.492 personas mayores de residencias (98).

En los trabajos citados anteriormente realizados en Sevilla (93) y por parte de Hemalkumar et al (94) también se han verificado unos resultados bastante parecidos. Concretamente en el estudio español se ha obtenido un porcentaje de fallecidos del 22,4%, mientras que en el otro análisis ha sido de 19,2% que casi coincidiría con el porcentaje obtenido en nuestra investigación de Valencia.

En otro trabajo desarrollado en Roma (Italia), se observó un mayor nivel de fallecimientos por parte de los usuarios de residencias que el de la población de edades similares no institucionalizada. En este caso se establecieron dos grupos de residentes según la edad y de esta forma se comprobó que los menores de 80 años tenían una tasa de fallecidos por COVID-19 del 9,8%, mientras que la de los mayores de esa edad era del 37,5% (99).

RELACIÓN DE LA VITAMINA D EN LA PRESENTACIÓN Y EVOLUCIÓN DE LA ENFERMEDAD

La mayoría de los pacientes analizados en nuestro estudio han presentado un nivel muy bajo de vitamina D independientemente de la presencia o no de la infección.

Ninguna de las cohortes evaluadas ha mostrado un valor promedio de vitamina D igual o superior a 30 ng/mL.

A pesar de que hay cierta controversia a la hora de considerar cuál es el valor mínimo aceptable de normalidad de esta vitamina, en la mayoría de los trabajos se ha señalado que para que esta sustancia pueda desarrollar adecuadamente sus diferentes funciones, dicho valor debería ser de 30 ng/mL (100, 101).



Francis et al destacaban en un artículo publicado por la Sociedad Americana de Osteoporosis que un nivel de 20-30 ng/mL sería insuficiente e inferior a 20 ng/mL, sería deficiente (102).

Asimismo la Sociedad Americana de Geriátría señala desde hace algunos años que el nivel de 20 ng/mL. sería el valor mínimo aceptable para la población general pero para los mayores de 65 años, dicho nivel sería de 30 ng/mL (103).

Un nivel deficiente de vitamina D entre los usuarios de residencias de personas mayores ya se observó en una investigación realizada en Suecia al efectuar un seguimiento durante 3 años de 333 ancianos y comprobar el bajo nivel existente de esta vitamina junto al aumento de la mortalidad que se asociaba a diferentes causas (104).

Asimismo otro trabajo de Zittermann et al ha señalado que más del 80% de los residentes europeos investigados presentaron un nivel de vitamina D inferior a 20 ng/mL (105).

Al intentar relacionar dos variables cuantitativas como eran el nivel de vitamina D y el número de días de ingreso hospitalario, como en algún caso se trataba de muestras pequeñas, se ha usado el coeficiente de correlación de Spearman.

En relación a ello, al intentar comprobar en el trabajo realizado, si existía alguna influencia entre el nivel de esta vitamina y el número de días de ingreso hospitalario tanto por parte de los pacientes infectados como por los no infectados por COVID-19, no se ha observado que hubiera relación significativa desde el punto de vista estadístico.

El mismo resultado se ha obtenido al realizar ese análisis solo entre los residentes afectados por la infección, si bien en este caso existía una cierta tendencia a estar más días ingresados por parte de los pacientes con niveles más bajos de vitamina D. Probablemente si se hubiera investigado una muestra de pacientes más grande, se habría podido obtener una correlación inversa estadísticamente significativa.

A la hora de comparar las dos medias de los valores de la vitamina D correspondientes a diferentes cohortes de los residentes HAV analizados, se ha utilizado la prueba t de Student para muestras independientes.



Al valorar la presencia de la infección por COVID-19 en el estudio desarrollado, no se ha comprobado que el nivel de vitamina D haya podido influir en la mayor o menor presencia de esta alteración de una forma significativa. Es decir que los pacientes infectados no presentaban un menor o mayor nivel de esta vitamina que los no infectados.

En cambio, D'Avolio et al en su trabajo desarrollado sobre 107 pacientes, observaron que un menor nivel de vitamina D se acompañaba de un mayor riesgo de presentar la infección, siendo más claro este hecho entre la población mayor de 70 años (106).

Otras investigaciones realizadas en Israel sobre una población de 4,6 millones de personas, han demostrado también la existencia de una importante relación entre el valor de la vitamina D y la incidencia de la COVID-19 (107). Los valores analizados correspondían a los registrados durante los 10 años anteriores a la pandemia viral.

A pesar de ello, otros autores como Hastie et al no han comprobado que los valores de la vitamina D tengan alguna influencia en un mayor riesgo de presentar la infección (108). En este caso las muestras de esta vitamina se habían recogido durante los años 2006-2010 en un biobanco del Reino Unido y pertenecían a 348.598 pacientes con edades comprendidas entre 37-73 años.

Similar resultado se ha obtenido en otro estudio desarrollado sobre 8.176 pacientes, al no observar ninguna relación entre el valor de esta vitamina y la aparición de la enfermedad aunque dicha influencia sí se demostró en el grado de severidad de la misma (109).

En otro trabajo realizado en Estados Unidos sobre 191.779 participantes por Kaufman et al, se ha reflejado una vez más la relación inversa observada entre los niveles de la vitamina D y el riesgo de padecer la infección por el virus SARS CoV-2 (110).

Sin embargo, al valorar el nivel promedio de la vitamina D en relación a los ingresos hospitalarios, en el presente estudio se ha observado que los enfermos que habían precisado ingresar en el hospital por la gravedad de la enfermedad, presentaban significativamente un nivel inferior al de los residentes infectados que no habían necesitado dicha estancia hospitalaria.

Otros autores como Merzon et al han obtenido un resultado similar en su estudio realizado sobre 7.807 personas en Israel, comprobando que el hecho de presentar un nivel de vitamina D inferior a 30 ng/mL era un factor de riesgo para precisar la hospitalización



por COVID-19 (111). Este efecto se reflejaba más claramente entre los mayores de 50 años.

Los residentes de la cohorte HAV que fallecieron por la infección, presentaban también un menor nivel de vitamina D que el valor correspondiente al de los pacientes infectados que no fallecieron, aunque en nuestro trabajo no se ha observado que esa diferencia fuera estadísticamente significativa.

No obstante, en un estudio realizado en Alemania sobre 185 pacientes se observó un mayor número de fallecimientos por parte de los afectados que presentaban un menor nivel de vitamina D en el seguimiento realizado durante varias semanas de forma significativa (112).

Ilie et al en una revisión efectuada sobre diferentes investigaciones realizadas en varios países europeos, comprobaron asimismo que existía una importante relación entre el nivel de vitamina D y el número de fallecimientos por la infección, siendo el grupo más afectado el de la población de edad avanzada (113).

Sin embargo en el estudio español de Hernández et al no se observó que un valor deficiente de vitamina D, se acompañara de una mayor gravedad o mortalidad (80).

A su vez en otra investigación prospectiva en 74 pacientes, publicada por Baktash et al (114), no se ha demostrado tampoco una mayor mortalidad por parte de los ancianos que presentaban un nivel más bajo de vitamina D.

En cambio, otros autores en un trabajo realizado en la ciudad italiana de Bari, han objetivado claramente una mayor probabilidad de fallecer entre los enfermos que tenían un nivel más deficiente de vitamina D (115). De tal forma que los pacientes cuyo valor de esta vitamina estaba por debajo de 10 ng/mL, tenían una probabilidad de fallecer a los 10 días de hospitalización del 50%, mientras que los ingresados que presentaban una cifra superior a esta cantidad, dicha probabilidad era solo del 5%.

CONSIDERACIONES FINALES

A la hora de concluir el presente estudio, hay que hacer una serie de consideraciones.

Una de ellas es el hecho de que bastantes pacientes seleccionados no tenían realizada la prueba PCR, por lo que las muestras obtenidas de residentes han sido menos numerosas,



lo que ha podido dificultar la observación de las posibles relaciones existentes con otras investigaciones o que las conclusiones observadas fueran de menor fiabilidad.

Por otra parte, sería interesante profundizar en algunos aspectos de este trabajo como poder determinar la o las causas que hayan podido influir en el menor número detectado de infectados del Departamento de Salud Arnau-Liria en relación a los usuarios del resto de las residencias de la CV. Habría que analizar si este resultado se ha debido a una mejor aplicación de las normas de protección de estas personas o bien a que otras zonas o poblaciones de la CV hayan sido más afectadas por la pandemia y lógicamente se haya reflejado en un mayor número de infectados, o bien hayan podido influir otros motivos. Una dificultad importante que se ha señalado anteriormente, aunque ésta no ha dependido de la realización del estudio, ha sido la falta de datos y estadísticas oficiales sobre la afectación de la pandemia tanto dentro como fuera de España.

Dicho problema ha sido mayor a nivel de las residencias de personas mayores ya que hasta finales del año pasado, no se ha podido disponer de registros oficiales a nivel de las Comunidades Autónomas como ya se ha señalado anteriormente. Esta circunstancia ha dificultado la obtención de comparaciones y conclusiones aceptables con los resultados de nuestro trabajo, si bien en todo momento se ha procurado el uso de datos y estadísticas correspondientes a poblaciones lo más similares posible.

Asimismo los trabajos publicados presentan unos métodos muy variados y heterogéneos a la hora de recoger las diferentes variables y desarrollar las investigaciones, lo que dificulta la comparación de los resultados obtenidos, como se señala en muchas ocasiones por parte de los autores.

Lo que sí que hay que destacar una vez más es el brutal impacto que ha supuesto la pandemia por la COVID-19 en la población mundial y concretamente sobre las personas mayores usuarias de residencias con un gran número de infectados y de fallecimientos. Afortunadamente la vacunación de estas poblaciones ha supuesto un cambio definitivo en la evolución de esta infección.



También es muy importante determinar de manera clara el papel que parece poder desarrollar la vitamina D en diferentes aspectos a nivel fisiológico y, en este caso, su posible influencia protectora como mecanismo de defensa en la aparición y desarrollo de la infección por el virus SARS CoV-2.

Aunque la mayoría de las publicaciones realizadas hasta el momento parecen destacar las importantes funciones de esta vitamina sobre éstos y otros mecanismos, deben realizarse investigaciones y trabajos especialmente diseñados que puedan aclarar de forma definitiva todas estas cuestiones.



CONCLUSIONES

1. Los residentes estudiados han presentado un mayor grado de infección por COVID-19 que el resto de los mayores de 70 años de la Comunidad Valenciana pero, a su vez, se han infectado en menor medida que el resto de los residentes de esta Comunidad.
2. Los pacientes mayores infectados han precisado ser hospitalizados en mayor medida que los no infectados.
3. Los residentes evaluados han mostrado un nivel medio de vitamina D inferior al considerado como valor mínimo aceptable.
4. Los residentes infectados que han necesitado ser ingresados, han mostrado un menor nivel de vitamina D que el de los infectados no ingresados.



BIBLIOGRAFÍA

1. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med* 2020; 382: 727-33.
2. Wuhan seafood market pneumonia virus isolate Wuhan-Hu-1, complete genome. 23 de enero de 2020 [citado 7 de febrero de 2020]: Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nuccore/HN908947.3>.
3. Li X, Wang W, Zhao X, Zai J, Zhao Q, Li Y, et al. Transmission dynamics and evolutionary history of 2019-nCoV. *J Med Virol* 2020; 92: 501-11. Disponible en: <http://dox.doi.org/10.1002/jmv.25701>
4. Rabi FA, Al Zoubi MS, Kassasbeh GA, Salameh DM, Al-Nasser AD. SARS-CoV-2 and Coronavirus Disease 2019; What we know so far. *Pathogens* 2020; 9: E 231. Disponible en: <http://dx.doi.org/103390/pathogens9030231>.
5. World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) pandemic. GENEVA: WHO. Disponible en: [https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019.\(08.04.20\)](https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019.(08.04.20))
6. Van Doremaben N, Bushmaker T, Morris DH, Holbrook MG, Gamble A, Williamson BN, et al. Aerosol and surface stability of SARS-CoV-2 as compared with SARS-CoV-1. *N.J Engl J Med*. 16 de 2020; 382 (16): 1564-7.
7. Mondelli MV, Coloneri M, Seminari EM, Baldanti F, Bruno R. Low risk of SARS-CoV-2 transmission by fomites in real-life conditions. *Lancet Infect Dis* (Internet). 29 de septiembre de 2020 [citado 14 de enero de 2021]: 0 (0): Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099\(20\)30678-2/abstract](https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(20)30678-2/abstract).
8. Schwartz DA, Thomas KM. Characterizing COVID-19 maternal fetal transmission and placental infection using comprehensive molecular pathology. *E Bio Medicine* [internet]. 1 de Octubre de 2020 [citado 5 de noviembre de 2020]; 60. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/ebiom/article/PIIS2352-3964\(20\)30359-5/abstract](https://www.thelancet.com/journals/ebiom/article/PIIS2352-3964(20)30359-5/abstract).
9. Anderson RM, Heesterbeek H, Klinkenberg D, Hollingsworth TD. How will country-based mitigation measures influence the course of the COVID-19 epidemic? *The Lancet* [Internet]. 9 Disponible en:



[https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS01406736\(20\)30567-5/abstract](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS01406736(20)30567-5/abstract).

10. Long Q-X, Tang X-J, Shi Q-L, Li Q, Deng H-J, Yuan J, et al. Clinical and immunological assessment of asymptomatic SARS-CoV-2 infections. Nat Med [Internet]. 18-6-2020 [citado 30 de junio de 2020]; 1-5. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/141591-020-0965-6>.
11. Braun J, Loyal L, Frentsch M, Wendisch D, Georg P, Kurth F, et al. SARS-CoV-2-reactive T cells in healthy donors and patients with COVID-19. Nature [Internet]. 29-7-2020 [citado 10 de agosto de 2020]; 1-8. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/141586-020-2598-9>.
12. Cheng MP, Papenburg J, Desjardins M, Kanjilal S, Quach C, Libman M. Diagnostic testing for severe acute respiratory syndrome-Related Coronavirus-2. Ann Intern Med [Internet] 2020, Apr 13.:1120-1301. doi: 10.7326/1120-1301. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar].
13. Liu Y, Yang Y, Zhang C, Huang F, Wang F, Yuan J, et al. Clinical and biochemical indexes from 2019-nCoV infected patients linked to viral loads and lung injury. Sci China Life Sci. marzo de 2020; 63 (3): 364-74.
14. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. Lancet Lond Engl 11 de marzo de 2020.
15. Zhang J-J, Dong X, Cao Y-Y, Yuan Y-D, Yang Y-B, Yang Y-Q, et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. Allergy. 19-de-febrero de 2020.
16. Yin S, Huang M, Li D, Tang N. Difference of coagulation features between severe pneumonia induced by SARS-CoV2 and non-SARS-CoV2. J Thromb Thrombolysis. 3 de abril de 2020.
17. Han H, Yang L, Liu R, Liu F, Wu K-L, Li J, et al. Prominent changes in blood coagulation of patients with SARS-CoV-2 infection. Clin Chem Lab Med. 16 de marzo de 2020.
18. Mizumoto K, Kagaya K, Zarebski A, Chowell G. Estimating the asymptomatic proportion of coronavirus disease 2019 (COVID-19) cases on board the Diamond Princess cruise ship, Yokohama, Japan, 2020. Eurosurveillance [Internet]. 12 de



- marzo de 2020 [citado 16 de marzo de 2020]; 25 (10): 2000180. Disponible en: <https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/1560-7917/ES.2020.25.10.2000180>.
19. Estudio ENE-COVID 19: segunda ronda estudio nacional de sero-epidemiología de la infección por SARS-CoV-2 en España. Informe preliminar [Internet]. 2020 jun. Disponible en: https://www.mscbs.gob.es/ciudadanos/ene-covid/docs/ESTUDIO_ENE_COVID19_SEGUNDA_RONDA_INFORME_PR_ELIMINAR.pdf.
 20. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *NJ Engl J Med* [Internet]. 28 de febrero [citado 6 de marzo de 2020]. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2002032>.
 21. Casas-Rojo JM, Anton- Santos JM, Millán-Núñez-Cortés J, Lumbreras Bermejo C, Ramos-Rincón JM, Roy-Vallejo E, et al. Clinical characteristics of patients hospitalized with COVID-19 in Spain: results from the SEMI-COVID-19 Registry. *Rev Clin Esp* 2020 Nov; 220 (8): 480-494. doi: 101016/jrce.2020.07.003.
 22. Berenguer J, Ryan P, Rodríguez-Baño J, Jarrín I, Carratalá J, Pachón J, et al. Characteristics and predictors of death among 4,035 consecutively hospitalized patients with COVID-19 in Spain. *Clin Microbiol. Infect.* 2020 (Nov 1), 26 (11): 1525-1536.
 23. Pujadas E, Chaudhry F, Mc Bride R, Richter F, Zhao S, Wajnberg A, et al. SARS CoV-2 viral load predictors COVID-19 mortality. *Lancet Respir Med* [Internet]. 1 de septiembre de 2020 [citado 4 de enero de 2021]; 8 (9): e70. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600\(20\)30354-4/abstract](https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600(20)30354-4/abstract).
 24. Thachil J, Tang N, Gondo S, Falanga A, Cattaneo M, Levi M, et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost* [Internet]. [citado 13 de abril de 2020]; n/a)n/a). Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/jth.14810>.



25. Mehta P, Mc Auley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosupresion. Lancet Lond. Engl. March 28, 2020; 395 (10229): 1033-4.
26. COVID-19 reinfection tracker [Internet]. 2020 [citado 21 de diciembre de 2020]. Disponible en: <https://bnonews.com/index.php/2020/08/covid-19-reinfection-tracker/>
27. Hansen CH, Michlmayr D, Gubbels SM, Molbak K, Ethelberg S. Assesment of protection against reinfection with SARS-CoV-2 among 4 million PCR-tested individuals in Denmark in 2020: a population-level observational study. The Lancet. Published: March 17, 2021. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00575-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00575-4).
28. Office for National Statistics. The prevalence of long COVID symptoms and COVID-19 complications [Internet]. [citado 14 de enero de 2021]. Disponible en: <https://www.ons.gov.uk/news/statementsandletters/theprevalenceoflongcovidsymptomsandcovid19complications>.
29. Characterizing long COVID in an international cohort: 7 Months of symptoms and their impact/medRxiv [Internet] [citado 29 de diciembre de 2020]. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.12.24.20248802v2>.
30. Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia. COVID-19 persistente. Encuesta [Internet]. Disponible en: https://www.semg.es/images/2020/Noticias/20201111_Resultados_Encuesta_COVID_Persistente.pdf.
31. Enfermedad por Coronavirus, COVID-19. Actualización 15 de enero de 2021. Informacion científica-técnica-Centro de Coordinación y Emergencias Sanitarias-Ministerio de Sanidad. Disponible en: <https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertas-Actual/nCov/documentos/ITCoronavirus.pdf>.
32. Vasarmidi E, Tsitoura E, Spandidos DA, Tzanakis N, Antoniou KM. Pulmonary fibrosis in the aftermath of the COVID-19 era (Review). Exp Ther Med [Internet]. 1 de septiembre de 2020; 20 (3): 2557-60. Disponible en: <https://doi.org/10.3892/etm2020.8980>.



33. Fiani B, Covarrubias C, Desai A, Sekhon M, Jarrah R. A contemporary review of neurological sequelae of COVID-19. *Front Neurol* 2020 Jun 23; 11: 640. doi: 10.3389/fneur.2020.00640.
34. Mitrani RD, Dabas N, Goldberger JJ. COVID-19 cardiac injury: Implications for long-term surveillance and outcomes in survivors. *Heart Rhythm* [Internet]. 2020 jun 26; S1547-5271 (20) 30625-1. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32599178>.
35. Puntmann VO, Carerj ML, Wieters I, Fahim M, Arendt C, Hoffmann J, et al. Outcomes of cardiovascular magnetic resonance imaging in patients recently recovered from coronavirus disease 2019 (COVID 19). *JAMA Cardiol.* 2020; 5 (11): 1265-1273.
36. Szczesmiak D, Gladka A, Misiak B, Cyron A, Rymaszewska J. The SARS-CoV-2 and mental health: from biological mechanisms to social consequences. *Prog. Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* [Internet]. 2021 Jan 10; 104: 110046. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32730915>.
37. COVID-19: remdésivir (Veklury) autorisé dans l'Union Européenne, avec beaucoup d'incertitudes et d'inconnues. *Prescrire.org* 2020 [consultado 15 de julio de 2020]. Disponible en: <https://www.prescrire.org/fr/203/1845/58853/0/PositionDetails.aspx>.
38. WHO Solidarity trial consortium. Repurposed antiviral drugs for COVID-19- Interim WHO Solidarity Trial Results. *NEJM* 2021 Feb 11; 384 (6): 497-511. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2023184>.
39. CatSalut. Tractament farmacològic de la infecció per SARS-CoV-2 (versió 12, 9 des 2020) [Consultado 11 de diciembre de 2020]. Disponible en: <https://canalsalut.gencat.cat/web/.content/-A-Z/C/coronavirus-2019-ncov/material-divulgatiu/recull-protocol-pneumonia.pdf>.
40. The WHO evidence appraisal for COVID-19 therapies (REACT) working group. Association between administration of systemic corticoids and mortality among critically ill patients with COVID-19. A metaanalysis. *JAMA* 2020 [consultado 8 de septiembre de 2020]. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2770279>.



41. Block EM, Kleinman S. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Convalescent plasma and hyperimmune globulin [consultado 12 de septiembre de 2020]. Disponible en: www.uptodate.com.
42. Krammer F. SARS-CoV-2 vaccines in development. Nature [Internet] 2020, Oct. [citado 6 de noviembre de 2020]: 586 (7830): 516-27. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/141586-020-2798-3>.
43. Orús A. COVID-19: países afectados según los casos confirmados de contagio 2021 (19/3/2021). <https://es.statista.com/estadisticas/1091192/paises-afectados-por-el-coronavirus-de-wuhan-segun-los-casos-confirmados>.
44. Orús A. COVID-19: número de muertes por país 2021.19-3-2021. <https://es.statista.com/estadisticas/1095779/numero-de-muertes-causadas-por-el-coronavirus-de-Wuhan-por-pais/>.
45. Situación de COVID-19 en España. Informe nº 70. Casos diagnosticados a partir del 10 de mayo. Informe COVID-19, 17 de marzo de 2021. Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (RENAVE). CNE. CNM (ISCIII).
46. Fernández-Ballesteros R, Sánchez-Izquierdo Alonso, M. Impacto del COVID-19 en personas mayores en España: algunos resultados y reflexiones. Clínica y Salud, Madrid 2020 (nov); 31 (3). Disponible en: <https://dx.doi.org/105093/clysa2020a25>.
47. Blanco-Tarrio E, Blanco Sánchez G. Atención primaria y residencias de ancianos: a propósito de la COVID-19. SEMERGEN 2020 Ag; 46:26-34. doi: 101016/jsemerg2020.06.003.
48. Informe del Grupo de Trabajo COVID-19 y Residencias. Versión final (29/11-2020). Ministerio de Derechos Sociales y Agenda 2030. <https://www.imserso.es/InterPresent1/groups/imserso/documents/binario/gtcovid-residencias-vf.pdf>.
49. Enfermedad por coronavirus (COVID-19) en Centros Residenciales. Actualización nº2. 7/3/2021/Imserso. Disponible en: <https://www.imserso.es>binario>inf-resid-20210312>.
50. Aguilar Diosdado M. Fisiología de la vitamina D. Fuentes, metabolismo y acciones biológicas. Med Clin (Barc). 2017; 18 (1): 3-7.



51. Valero Zanuy MA, Hawkings-Carranza F. Metabolismo, Fuentes endógenas y exógenas de vitamina D. REEMO. 2017; 18: 63-70.
52. American Geriatrics Society Workgroup on Vitamin D. Supplementation for Older Adults. Recommendations abstracted from the American Geriatrics Society Consensus Statement on Vitamin D for Prevention of Falls and their Consequences. J Am Geriatr Soc 2014; 62: 147-52.
53. Institute of Medicine. Report at a Glance, Report Brief: dietary reference intakes for calcium and vitamin D, released 11/30/2010 [consulta 1/3/2012]. Disponible en: <https://www.iom.edu/Reports/2010/Dietary-Reference-Intakes-for-Calcium-and-Vitamin-D/Report-Brief.aspx>.
54. Ross AC, Manson JE, Abrams SA, Aloia JF, Brannon PM, Clinton SK, et al. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. J Clin Endocrinol Metab 2011; 96: 53-8.
55. Kerley CP, Elnazir B, Faul J, Cormican L. Vitamin D as an adjunctive therapy in asthma. Part 1: A review of potential mechanisms. Pulm Pharmacol Ther 2015; 32: 60-74.
56. Kizildag S, Ates H. Treatment of K-562 cells with 1,25-dihydroxyvitamin D3 induces distinct alterations in the expression of apoptosis-related genes BCL2, BAX, BCL (XL), and p21. Ann Hematol 2009; 89: 1-7.
57. Kunadian V, Ford GA, Bawamia B, Lin W, Manson JE. Vitamin D deficiency and coronary artery disease: a review of the evidence Am J Heart J. 2014; 167: 283-91.
58. Antico A, Tampona M, Tozzoli R, Bizzaro N. Can supplementation with vitamin D reduce the risk or modify the course of autoimmune diseases? A systematic review of the literature. Autoimmune Rev. 2012; 12: 127-36.
59. Meeker S, Seamons A, Maggio-Price L, Paik J. Protective links between vitamin D, inflammatory bowel disease and colon cancer. World J Gastroenterol 2016; 22: 933-48.
60. Halfon M, Phan O, Teta D. Vitamin D: a review on its effects on muscle strength, the risk of fall, and frailty. Biomed Res Int. 2015; 2015: 953241. doi: 10.1155/2015/953241.



61. De Sa Del Fiol F, Barberato-Filho S, Lopes LC, De Cassia Bergamaschi C. Vitamin D and respiratory infections. *J Infect Dev Ctries*. 2015; 9: 355-361.
62. Zuluaga-Espinosa NA, Alfaro-Velásquez JM, Balthazar-González V, Jiménez-Blanco KE, Campuzano-Maya G. Vitamina D: nuevos paradigmas. *Medicina & Laboratorio*. 2011; 17: 211- 46.
63. Holick MF. The vitamin D deficiency pandemic: approaches for diagnosis, treatment and prevention. *Rev Endocr Metab Disord* 2017; 18: 153- 65. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/111154-017-9424-1>.
64. Navarro Valverde C, Quesada Gómez JM. Deficiencia de vitamina D en España ¿Realidad o mito?. *Rev Osteoporos Metab Miner* 2014; 6 (Supl 1): 5-10. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.4321/S1889-836X2014000500002>.
65. Albarracín Martín S. Causas de deficiencia de vitamina D en la población infanto-juvenil española. *JONNPR*. 2018; 3(11): 857-941. Disponible en: <https://doi.org/10.19230/jonnpr.2720>.
66. Togo A, Espadas Macía D, Blanes Segura S, Sivó Díaz N, Villalba Martínez C. Is the vitamin D deficiency in children in a sunny Mediterranean city? *Ann Pediatr (Barc)*. 2016; 84: 163-9.
67. Kweder H, Eidi H. Vitamin D deficiency in elderly: risk factors and drugs impact on Vitamin D status. *Avicenna J Med*. 2018; 8:139-146.
68. Lips P, Coshman K, Lamberg-Allardt C, Bischoff-Ferrari HA, Obermayer-Pietsch B, Bianchi ML, et al. Current vitamin D status in European and Middle East countries and strategies to prevent vitamin deficiency: a position statement of the European Calcified Tissue Society. *Eur J Endocrinol* 2019; 180 (4): 23-54.
69. Smith LM, Gallagher JC, Suiter C. Medium doses of daily vitamin D decrease falls and higher doses of daily vitamin D3 increase falls: a randomized clinical trial. *J Steroid Biochem*. 2017; 173: 317-22.
70. Martineau AR, Jolliffe DA, Hooper RL, Greenberg L, Aloia JF, Bergman P. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. *BMJ* 2017; 356: i 6583. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.i6583>.



71. Chen H, Lu R, Zhang YG, Sun J. Vitamin D Receptor Deletion leads to the destruction of tight and adherens junctions in lungs. *Tissue Barriers* 2018; 6 (5): 1-13.
72. Bouillon R, Marcocci C, Carmeliet G, Bikle D, White JH, Dawson-Hughes B, et al. Skeletal and extraskeletal actions of vitamin D: current evidence and outstanding questions. *Endocr Rev* 2019; 40 (4): 1109-51.
73. Wimalawansa SJ. Vitamin D deficiency: effects on oxidative stress, epigenetics, gene regulation, and aging. *Biology (Basel)* 2019; 8 (2): 30.
74. Gassen NC, Niemeyer D, Muth D, Corman VM, Martinelli S, Gassen A, et al. SKP2 attenuates autophagy through Beclin 1-ubiquitination and its inhibition reduces MERS-Coronavirus infection. *Nat Commun.* 2019 Dec 18; 10 (1): 5770.
75. Zhou Y F, Luo BA, Qin LL. The association between vitamin D deficiency and community-acquired pneumonia: A meta-analysis of observational studies. *Medicine (Baltimore)* 2019; 98 (38): e 17252.
76. Ajabshir S, Asif A, Nayer A. The effects of vitamin D on the renin-angiotensin system. *J Nephropathol* 2014; 3 (2): 41-43./ doi: 10.12860/jnp.2014.09.
77. Hao M, Tao Z, yoriko H, Lu P. Habitual use of vitamin D supplements and risk of coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection: a prospective study in CK Biobank. *Ann J Clin Nutr* 2021. Jan 29; nqaa 381. doi: 101093/ajcm/nqaa 381.
78. Entrenas Castillo M, Entrenas Costa LM, Vaquero Barrios JM, Alcalá Díaz JF, López Miranda J, Bouillon R, et al. Effect of calcifediol treatment and best available therapy versus best available therapy on intensive care unit admission and mortality among patients hospitalized for COVID-19: a pilot randomized clinical study. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2020 Oct; 203: 105751. doi: 10.106/j.jsbmb.2020.105751.
79. Meltzer DO, Best TJ, Zong Hui, Vokes T, Arora V, Solway J. Association of vitamin D status and other clinical characteristics with COVID-19 tests results. *JAMA Network Open* 2020; 3 (9): e2019722.
80. Hernández JL, Nan D, Fernández-Ayala M, García-Unzueta M, Hernández-Hernández MA, López-Hoyos M, et al. Vitamin D status in hospitalized patients with SARS-CoV-2 infection. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021. Mar 8; 106 (3): e 1343-e 1353./ doi: 10.1210/clinem/dgaa 733.



81. Murai IH, Fernandes AL, Sales LP, Pinto AJ, Goessler KF, Duran CSC, et al. Effects of a single high dose of vitamin D3 on hospital length of stay in patients with moderate to severe COVID-19. A randomized clinical trial. JAMA 2021; 325 (11): 1053-1060. doi: 10.1001/jama.2020.26848.
82. Maghbooli Z, Sahraian MA, Ebrahimi M, Pazoki M, Kafans, Tabriz HM, et al. Vitamin D sufficiency, a serum 25-hydroxy-vitamin D at least 30 ng/ml reduced risk for adverse clinical outcomes in patients with COVID-19 infection. PloS One: 2020; 15 (9): e0239799. doi: 10.1371/journal.pone.0239799.
83. Liu N, Sun J, Wang X, Zhang T, Zhao M, Li H. Low vitamin D status is associated with coronavirus disease 2019 outcomes: a systematic review and meta-analysis. Int J Infect Dis 2021 Mar; 104: 58-64. doi: 10.1016/j.ijid.2020.12.077.
84. Ontario Agency for Health Protection and Promotion (PUBLIC HEALTH ONTARIO) RAPID REVIEW: ASSOCIATION OF VITAMIN D STATUS WITH COVID-19 INCIDENCE AND OUTCOMES, AND HEALTH EQUITY. CONSIDEREDATIONS. TORONTO, ON: QUEEN'S PRINTER FOR ONTARIO; 2021 [Consultado 5/4/2021].
CITAS PARA COMPARACIÓN DE POBLACIÓN CONTROL
85. Informe del Grupo de Trabajo COVID-19 y Residencias. Secretaría de Estado de Derechos Sociales. Ministerio de Derechos Sociales y Agenda 2030. Disponible en:
https://www.imserso.es/InterPresent1//groups/imserso/documents/binario/gtcovid_residencias.vf.pdf.
86. IMSERSO. Actualización nº4. Enfermedad por Coronavirus (COVID-19) en Centros Residenciales. 21/3/2021. Disponible en:
[imserso.es/InterPresent2/groups/imserso/documents/binario/inf_resid_20210321.pdf](https://www.imserso.es/InterPresent2/groups/imserso/documents/binario/inf_resid_20210321.pdf)
87. Coronavirus. Conselleria de Sanidad Universal y Salud Pública. Generalitat Valenciana. Disponible en: <https://dadesobertes.gva.es/va/dataset?tags=COVID-19>.
88. Rosa Fernández. Población de la Comunidad Valenciana en 2020, por grupo de edad. Disponible en: <https://www.es.statista.com/estadisticas/473899/poblacion-de-la-c-valenciana-por-grupo-de-edad/>.



89. Borrás Bermejo B, Martínez Gómez X, Gutiérrez San Miguel M, Esperalba J, Antón A, Martín E, et al. Asymptomatic SARS-CoV-2 Infection in nursing-homes, Barcelona, Spain, April 2020 - Emerg Infect Dis 2020; 26 (9): 2281-83. doi: 10.3201/eid2609.202603.
90. Mas Romero M, Avendaño Céspedes, A, Tabernero Tahuquillo MT, Cortés Zamora EB, Gómez Ballesteros C, Sánchez-Flor Alfaro V, et al. COVID-19 outbreak in long-term care facilities from Spain. Many lessons to learn. Plos ONE 2020; 15 (10): e0241030.
91. Graham NSN, Junghans C, Downes R, Sendall C, Lai H, Mc Kirdy A, et al. SARS-CoV-2 infection: clinical features and outcome of COVID-19 in United Kingdom nursing homes. Journal of Infection 2020; 5:38/ doi: 10.1016/j.jinf.2020.05.073.
92. American Geriatrics Society: American Geriatrics Society policy brief: COVID-19 and nursing homes. Journal of the American Geriatrics Society. 2020; 68 (5): 908-11/ doi: 10.1111/jgs.16477.
93. Bernabeu – Wittel M, Ternero – Vega JE, Díaz-Jiménez P, Conde-Guzmán C, Nieto-Martín MD, Moreno-Gaviño L, et al. Death risk stratification in elderly patients with COVID-19. A comparative cohort study in nursing homes outbreaks. Arch Gerontol Geriatr 2020 Nov-Dec; 91:104240. doi: 10.1016/j.archger.2020.104240.
94. Hemalkumar BM, Li S, Goodwin JS. Risk factors associated with SARS-CoV-2. Infections, Hospitalization, and Mortality among VS Nursing Home Residents. JAMA Network Open. 2021; 4 (3): e216315./ doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.6315.
95. Hashan MR, Smoll N, King C, Ockenden-Muldoon H, Walker J, Wattiaux A, et al. Epidemiology and clinical features of COVID-19 outbreaks in aged care facilities. A systematic review and meta-analysis. EClinicalMedicine 33 (2021): 100771.
96. Ordovás JM. Residencias Ministerio de Ciencia e Innovación. <https://www.ciencia.gob.es-Residencias>.
97. Hollinghurst J, Lyons J, Fry R, Akbari A, Gravenor M, Watkins A, et al. The impact of COVID-19 on adjusted mortality risk in care homes for older adults in



- Wales, UK: a retrospective population – based cohort study for mortality in 2016-2020. Age and Ageing, vol. 50 (1) Jan 2021; 25–31./ <https://doi.org/10.1093/ageing/afaa207>.
98. Panagiotou OA, Kosar CM, White EM, Bantis LE, Yang X, Santostefanom, et al. Risk factors associated with all-cause 30- Day Mortality in nursing home residents with COVID-19. JAMA Intern Med. 2021; 181 (4): 439-448. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.7968.
99. D’Ascanio M, Innamorato M, Pasquariello D, Pizzirusso D, Guerrieri G, Castelli S, et al. BMC Geriatrics 21, Article number: 63 (2021).
100. Amrein K, Scherkl M, Hofhman M, Neuwersch-Sommeregger S, Köstenberger M, Berisho AT, et al. Vitamin D deficiency 2.0.; an update on the current status worldwide. EJCN 2020; 74: 1498-1513.
101. Liu N, Sun Jiahui, Wang X, Zhang T, Zhao M, Li H. Low vitamin D status is associated with coronavirus disease 2019 outcomes: a systematic review and meta-analysis. Int J Infect Dis 2021 Mar; 104: 58-64. doi: 10.1016/j.ijid.2020.12.077.
102. Francis R, Aspray T, Fraser W, Gittoes N, Javaid K, Mcdonald H, et al. Vitamin D and bone health: a practical guideline for patient managements. National Osteoporosis Society 2013. Disponible en: <http://www.nos.org.uk/document.doc?id=1352>.
103. American Geriatrics Society Workgroup on Vitamin D-Supplementation for older adults. Recommendations abstracted from the American Geriatrics Society Consensus statement on Vitamin D for prevention of falls and their consequences. J Am Geriatr Soc 2014; 62: 147-52.
104. Samefors M, Östgren CJ, Mölsted S, Lannesiny C, Midlöv P, Tengblad A. Vitamin D deficiency in elderly people in Swedish nursing homes is associated with increased mortality. Eur J Endocrinol 2014 Apr 10; 170 (5): 667-75. doi: 10.1530/EJE-13-0855.
105. Zittermann A, Pilz S, Hoffmann H, März W. Vitamin D and airway infections: a European perspective. Eur J Med Res. 2016; 21 (1): 14./ doi: 10.1186/s40001-016-0208-y.



106. D'Avolio A, Avataneo V, Monca A, Cusato J, De Nicolò A, Lucchini R, et al. 25-Hydroxyvitamin D concentrations are lower in patients with positive PCR for SARS-CoV-2. *Nutrients*. 2020 May 9; 12 (5): 1359. doi: 10.3390/nu12051359./
107. Israel A, Cicurel AA, Feldhamer I, Dror Y, Givon SM, Gillis D, et al. The link between vitamin D deficiency and COVID-19 in a large population. *medRxiv* 2020. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.09.04.20188268>.
108. Hastie CE, Mackay DF, Ho F, Celis-Morales CA, Katikireddi SV, Niedzwiedz CL, et al. Vitamin D concentrations and COVID-19 infection in UK Biobank. *Diabetes Metab Syndr*. 2020; 14 (4): 561-565. doi: 10.1016/j.dx.2020.04.050.
109. Olivera TA, Da Mota Santana J. Vitamin D deficiency aggravates COVID-19 systematic review and meta-analysis. *Crit Rev-Food Sci Nutr* 2020 Nov 4; 1-9.
110. Kaufman HW, Niles JK, Kroll MH, Bi C, Holick MF. 2020-SARS-CoV-2 positivity rates associated with circulating 25-hydroxyvitamin D levels. *PLOS ONE* 2020 Sep 17; 15 (9) e 0239252./ doi: 10.1371/journal.pone.0239252.
111. Merzon E, Tworowski D, Gorohovski A, Vinker S, Cohen AV, Green I, et al. Low plasma 25 (OH) Vitamin D level is associated with increased risk of COVID-19 infection: an Israeli population-based study-FEBS J. 2020 Sep; 287 (17): 3693-3702. doi: 10.1111/febs.15495.
112. Radujkovic A, Hippchen T, Tiwari-Heckler S, Dreher S, Boxberger M, Merle V. Vitamin D deficiency and outcome of COVID-19 patients. *Nutrients*. 2020; 12 (9): 2757. doi: 10.3390/nu12092757.
113. Ilie PC, Stefanescu S, Smith L. The role of vitamin D in the prevention of coronavirus disease 2019 infection and mortality. *Aging Clin Exp Res*. 2020 May 6: 1-4. doi: 10.1007/s40520-020-01570-8.
114. Baktash V, Hosack T, Patel N, Shah S, Kandiah P, Van den Abbeele K, et al. Vitamin D status and outcomes for hospitalized older patients with COVID-19. *Postgrad Med J*. 2020 (Aug). doi: 10.1136/postgradmedj-2020-138712.



115. Carpagmano GE, Di Lecce V, Quaranta VN, Zito A, Buonamico E, Capozza E, et al. Vitamin D deficiency as a predictor of poor prognosis in patients with acute respiratory failure due to COVID-19. J Endocrinol Invest. 2021 Apr; 44 (4): 765-771. doi: 10.1007/s40618-020-01370-x.



ANEXOS

ANEXO I



CEIm: 35/2020

Dr. Fernando Sánchez-Toril López, Presidente del Comité Ético de Investigación con medicamentos del Departamento de Salud Arnau de Vilanova – Llíria.

INFORMA

Reunidos los miembros del Comité Ético de Investigación con medicamentos del Hospital Arnau de Vilanova, en su sesión ordinaria del día **26 de Noviembre de 2020 (acta 17/2020)**, y una vez estudiada la documentación presentada por el Dr. **JOSE BELDA RAMIREZ** en calidad de Investigador Principal, del servicio de Neumología del Departamento Arnau de Vilanova-Llíria; y como miembro del equipo tiene a bien informar que el proyecto de investigación titulado: **"ESTUDIO DE INCIDENCIA DE COVID EN RESIDENCIAS DE LA TERCERA EDAD EN UN DEPARTAMENTO DE SALUD"**, con Protocolo: **v1 de 30 de Septiembre de 2020**; se ajusta a las normas deontológicas establecidas para tales casos.

Se emite **DICTAMEN FAVORABLE** a la realización de dicho proyecto en el servicio de Neumología del Hospital Arnau de Vilanova-Llíria.

Y para que conste, lo firma en Valencia con fecha 25 de Noviembre del 2020.

Fdo. Dr. Fernando Sánchez-Toril López
Presidente del CEIm.



ESTUDIO DEL IMPACTO SANITARIO DE LA COVID-19 EN UNA POBLACIÓN USUARIA DE RESIDENCIAS DE LA COMUNIDAD VALENCIANA

M^a Eugenia Campo Vargas* – Dr. José Belda Ramírez**
*Facultad de Medicina – Universidad Católica de Valencia “San Vicente Mártir”, **Servicio de Aparato Respiratorio Hospital Arnau de Vilanova – Valencia



Introducción

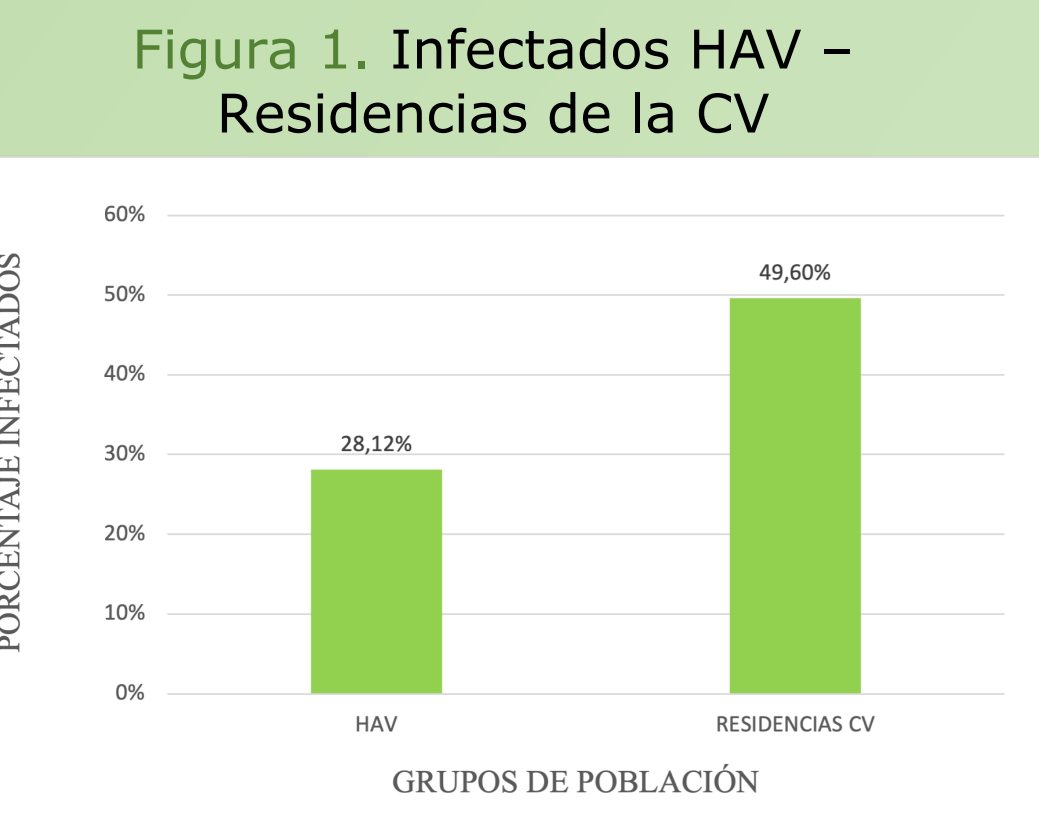
Desde que se diagnosticaron los primeros casos de COVID-19, esta enfermedad se ha ido propagando por todo el mundo, llegando a constituir una pandemia. Uno de los grupos más afectados ha sido el de las personas mayores usuarias de residencias. Por otra parte, diferentes trabajos han señalado el posible efecto beneficioso que parece tener el hecho de presentar un nivel adecuado de vitamina D de cara a evitar la aparición o favorecer una mejor evolución de la enfermedad.

Hipótesis

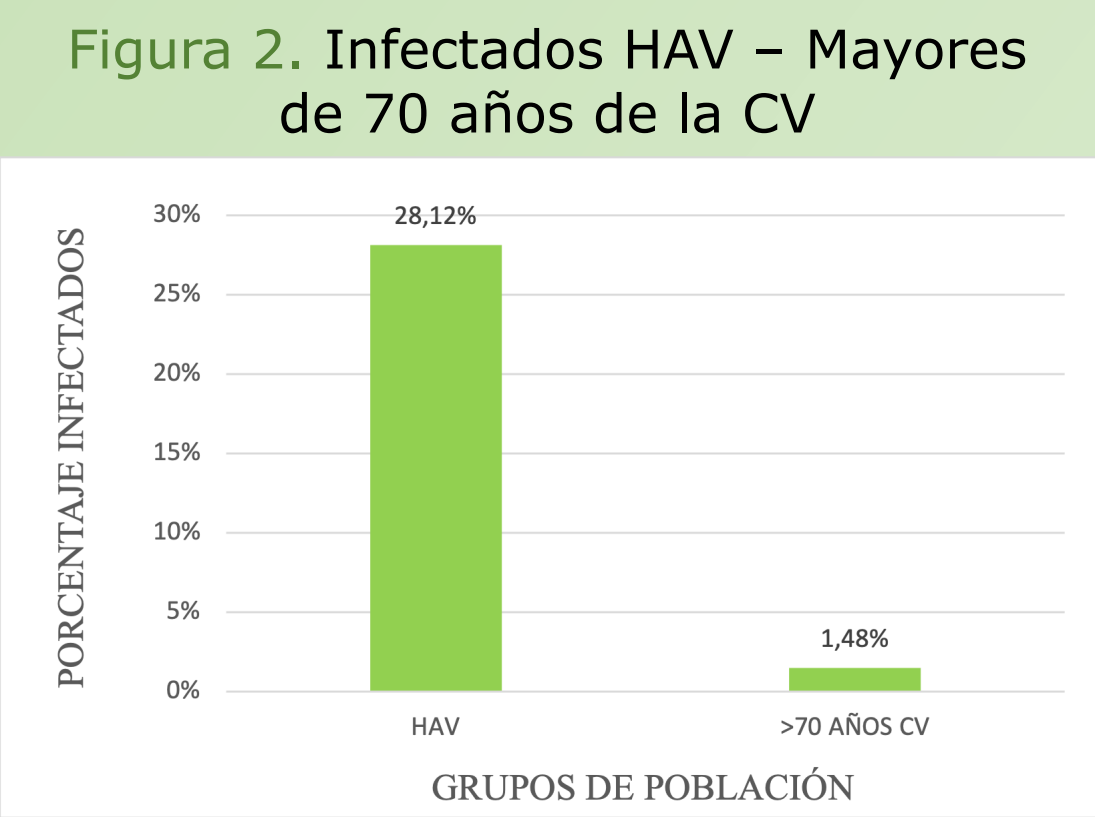
Sería de notable importancia desarrollar investigaciones que pudieran determinar el grado de infección y desarrollo de la enfermedad en esta población anciana así como la posible influencia del valor de la vitamina D, con el fin de mejorar el conocimiento de esta alteración y poder instaurar medidas que pudieran evitar su aparición y favorecer la evolución de la misma.

Resultados

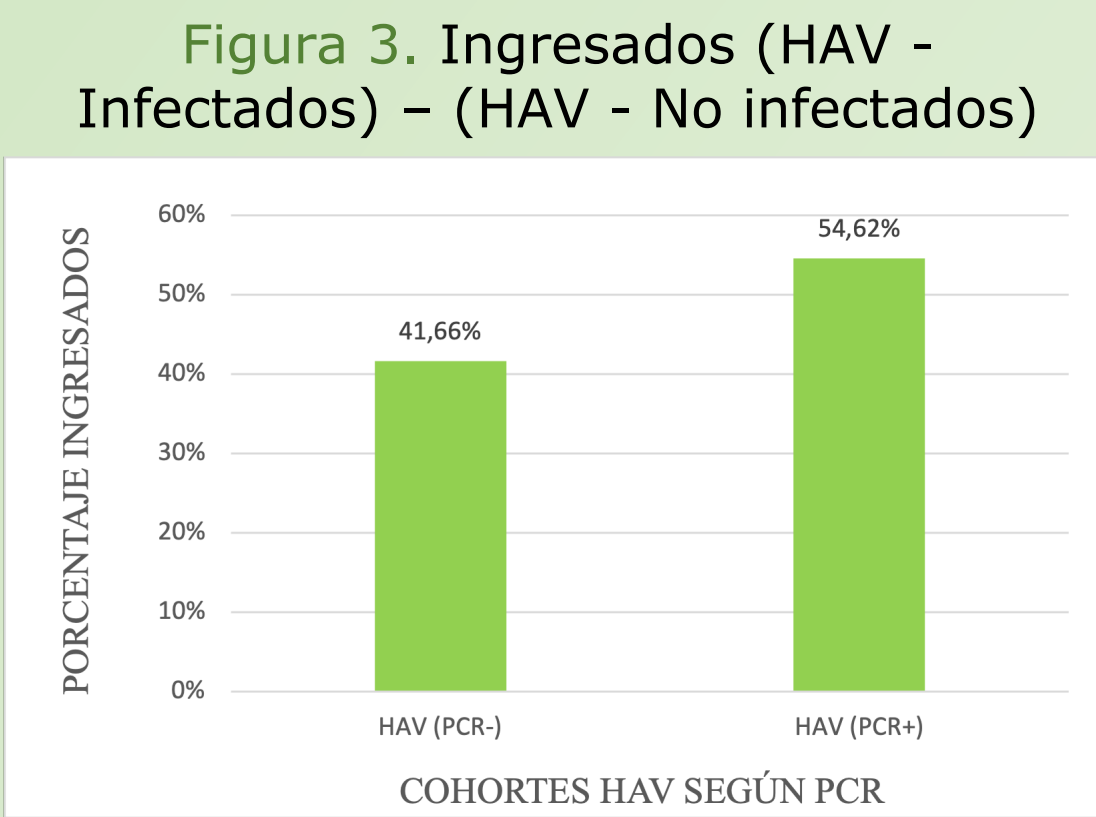
Se ha evaluado un grupo de 625 pacientes, observándose que un 28,12% del total de los residentes valorados (HAV) ha presentado infección por el virus SARS-CoV-2 y ha fallecido el 19,44% de los afectados. El nivel medio de vitamina D de todos los estudiados ($\bar{x} \pm SD$) ha sido de $20,2 \pm 13,6$ ng/mL.



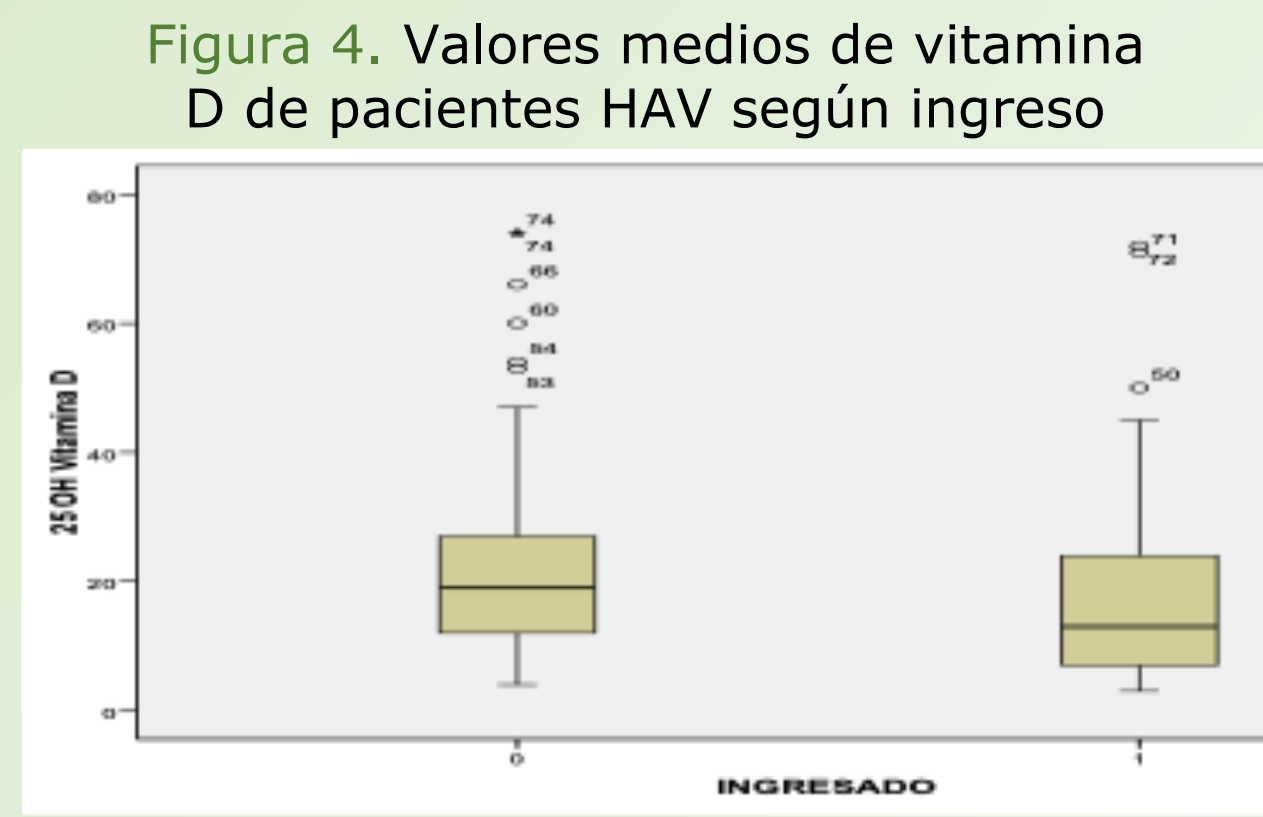
Porcentaje de infectados del grupo HAV en relación al del grupo de las demás residencias de la CV ($p < 0,001$).



Porcentaje de infectados del grupo HAV en relación al del grupo de las demás personas mayores de 70 años de la CV ($p < 0,001$).



Porcentaje de infectados de las dos cohortes HAV según el resultado de la prueba PCR ($p = 0,021$).



Niveles medios respectivos de Vit. D ($\bar{x} \pm SD$) entre los infectados no ingresados (0) y los ingresados (1), cuyos valores son de $20,84 \pm 12,764$ y $17,21 \pm 13,340$ ($p = 0,024$).

Conclusiones

1. La población de los residentes seleccionados de la Comunidad Valenciana ha presentado un mayor grado de infección por el virus SARS-CoV-2 que el resto de los mayores de 70 años de esta comunidad, pero a su vez, se han infectado en menor medida que el resto de los residentes de la misma.
2. Los residentes infectados han precisado ser hospitalizados en mayor medida que los no infectados.
3. Los pacientes mayores evaluados han mostrado un nivel medio de vitamina D inferior al considerado como valor mínimo aceptable.
4. Los residentes infectados que han necesitado ser ingresados, han mostrado un menor nivel de vitamina D que el de los infectados no ingresados.